

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

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

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Üliaktiivne põis täiskasvanutel

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on näidustatud uriinipakitsuse, sagenenud urineerimise ja/või sundinkontinentsi sümptomaatiliseks raviks üliaktiivse põie sündroomiga täiskasvanud patsientidel.

Neurogeenne detruusorlihase üliaktiivsus lastel

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on näidustatud neurogeense detruusorlihase üliaktiivsuse (*neurogenic detrusor overactivity*, NDO) raviks lastel vanuses 3 kuni alla 18 aastat.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üliaktiivne põis

Täiskasvanud (sh eakad patsiendid)

Soovitav annus on 50 mg üks kord ööpäevas.

Neurogeenne detruusorlihase üliaktiivsus lastel

Alates 3-aastastest kuni alla 18-aastastele lastele, kellel on NDO, võib manustada Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette või Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavaid suukaudse suspensiooni graanuleid vastavalt patsiendi kehakaalule. Toimeainet prolongeeritult vabastavaid

tablette võib manustada vähemalt 35 kg kaaluvatele patsientidele; toimeainet prolongeeritult vabastavaid suukaudse suspensiooni graanuleid soovitatakse alla 35 kg kaaluvatele patsientidele. Patsiendid, kellele manustatakse 6 ml suukaudse suspensiooni annust, võib üle viia 25 mg tableti annusele ja patsientidele, kellele manustatakse 10 ml suukaudset suspensiooni, võib üle viia 50 mg tableti annusele.

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide soovitatav algannus on 25 mg üks kord ööpäevas koos toiduga. Vajadusel võib annust suurendada maksimaalse annuseni 50 mg üks kord ööpäevas koos toiduga 4...8 nädala pärast. Pikaajalise ravi ajal tuleb patsiente perioodiliselt hinnata ravi jätkamise ja võimaliku annuse kohandamise suhtes, vajaduse korral vähemalt kord aastas või sagedamini.

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid vahelejäätud annuseid, välja arvatud juhul, kui vahelejäätud annusest on möödunud rohkem kui 12 tundi. Kui möödunud on üle 12 tunni, võib vahelejäätud annuse vahele jätta ja järgmine annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus

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

Alljärgnevas tabelis on toodud soovitatavad ööpäevased annused täiskasvanud neeru- või maksakahjustusega üliaktiivse põie sündroomiga patsientidele (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Tabel 1: Päevased annustamissoovitused täiskasvanud neeru- või maksakahjustusega üliaktiivse põie sündroomiga patsientidele

Parameeter	Klassifitseerimine	Annus (mg)
Neerukahjustus ⁽¹⁾	Kerge/mõõdukas*	50
	Raske**	25
	ESRD	Ei ole soovitatav
Maksakahjustus ⁽²⁾	Kerge*	50
	Mõõdukas**	25
	Raske	Ei ole soovitatav

1. Kerge/mõõdukas: eGFR 30...89 ml/min/1,73 m²; raske: eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

2. Kerge: Childi-Pugh klass A; mõõdukas: Childi-Pugh klass B; raske: Childi-Pugh klass C.

* Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse või kerge maksakahjustusega patsientidel, kes saavad samal ajal tugevaid CYP3A inhibiitoreid, ei ole soovitatav annus üle 25 mg.

** Ei soovitata kasutada raske neerukahjustuse või mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellele manustatakse samal ajal tugevaid CYP3A inhibiitoreid.

Alljärgnevas tabelis on toodud soovitatavad ööpäevased annused alates 3-aastastest kuni alla 18-aastastele NDO-ga lastele, kellel on neeru - või maksakahjustus, ning kes kaaluvad vähemalt 35 kg (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 2: Päevased annustamissoovitused NDO-ga lastele vanuses 3 kuni 17 aastat, kellel on lisaks ka neeru- või maksakahjustus, ja kes kaaluvad vähemalt 35 kg.

Parameeter	Klassifitseerimine	Algannus (mg)	Maksimaalne annus (mg)
Neerukahjustus ⁽¹⁾	Kerge/mõõdukas*	25	50
	Raske**	25	25
	ESRD	Mitte soovitatav	
Maksakahjustus ⁽²⁾	Kerge*	25	50
	Mõõdukas**	25	25
	Raske	Mitte soovitatav	

1. Kerge/mõõdukas: eGFR 30...89 ml/min/1,73 m²; raske: eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientide jaoks pole annuse kohandamine vajalik.
 2. Kerge: Childi-Pugh klass A; mõõdukas: Childi-Pugh klass B; raske: Childi-Pugh klass C.
- * Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse või kerge maksakahjustusega patsientidel, kes saavad samal ajal tugevaid CYP3A inhibiitoreid, ei ole soovitatav kasutada algannusest suuremat annust.
- ** Ei soovitata kasutada raske neerukahjustuse või mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kellele manustatakse samal ajal tugevaid CYP3A inhibiitoreid.

Sugu

Soo alusel ei ole vaja annuseid kohandada.

Lapsed

Üliaktiivne põis

Mirabegrooni ohutus ja efektiivsus alla 18 aasta vanustel üliaktiivse põie sündroomiga lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Neurogeenne detruusorlihase üliaktiivsus

Mirabegrooni ohutus ja efektiivsus alla 3-aastastel lastel ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Üliaktiivne põis täiskasvanutel

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

Neurogeenne detruusorlihase üliaktiivsus lastel

Tablett tuleb võtta koos vedelikuga ja neelata tervelt alla. Seda ei tohi närida, poolitada ega purustada. See tuleb võtta koos toiduga.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Betmiga ei ole uuritud ESRD patsientidel (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) või patsientidel, kes vajavad hemodialüüsi ja seetõttu ei ole Betmiga kasutamine selles patsiendipopulatsioonis soovitatav. Raske neerukahjustuse (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²) kohta on andmeid piiratud hulgal; lähtuvalt farmakokineetika uuringust (vt lõik 5.2) soovatakse selles patsiendipopulatsioonis kasutada annust

25 mg ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²), kes saavad samal ajal ravi tugevatoimeliste CYP3A inhibiitoritega, ei soovitata seda ravimit kasutada (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

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

Hüpertensioon

Üliaktiivne põis täiskasvanutel

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

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

Neurogeenne detruusorlihase üliaktiivsus lastel

Mirabegroon võib lastel vererõhku tõsta. Vererõhutõus võib lastel (vanuses 3 kuni 12 aastat) olla suurem kui noorukitel (vanuses 12 kuni 18 aastat). Vererõhku tuleb mõõta enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal mirabegrooniga.

Kaasasündinud või omandatud QT-intervalli pikenemisega patsiendid

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

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro andmed

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

In vivo andmed

Ravimitevahelised koostoimed

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

Eeldatavalt ei esine kliiniliselt olulisi ravimitevahelisi koostoimeid mirabegrooni ja ravimite vahel, mis on mõne CYP isoensüümi või transporteri inhibiitor, indutseerija või substraat, välja arvatud mirabegrooni inhibiitor toime CYP2D6 substraatide metabolismile.

Ensüümi inhibiitorite toime

Tervetel vabatahtlikel suurenes mirabegrooni plasmakontsentratsioon (AUC) tugevatoimelise CYP3A/P-glükoproteiini inhibiitori ketokonasooli mõjul 1,8 korda. Betmiga kombineerimisel CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibiitoritega ei ole vaja annuseid kohandada. Samas on kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (eGFR 30...89 ml/min/1,73 m²) või kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass A), kes saavad pidevalt tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid, nt itrakonool, ketokonool, ritonaviir ja klaritromütsiin, soovitatav annus 25 mg üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma (vt lõik 4.2). Betmiga kasutamist ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidele (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²) või mõõduka maksakahjustusega patsientidele (Childi-Pugh' klass B), kes saavad pidevalt tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Ensüümi indutseerijate toime

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

CYP2D6 polümorfism

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

Mirabegrooni toime CYP2D6 substraatidele

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

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

Mirabegrooni toime transporteritele

Mirabegroon on nõrk P-glükoproteiini inhibiitor. Tervetel vabatahtlikel suurendas mirabegroon P-glükoproteiini substraadi digoksiini C_{max} -i ja AUC-d vastavalt 29% ja 27% võrra. Patsientidele, kes alustavad kombinatsioonravi mirabegrooni ja digoksiiniga, tuleb algul digoksiini määrata kõige väiksemas annuses. Plasma digoksiini kontsentratsiooni tuleb jälgida ja kasutada digoksiini annuse

tiitrimisel, et saavutada soovitud kliiniline toime. Mirabegrooni võimega P-glükoproteiini inhibeerida tuleb arvestada Betmiga kombineerimisel P-glükoproteiini substraatidega, nt dabigatraaniga.

Teised koostoimed

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

Ravimitevahelistest koostoimetest tingitud mirabegroonisisalduse suurenemist võib seostada südame löögisageduse suurenemisega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Mirabegrooni ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Mirabegrooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Betmigat ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal.

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mirabegroonil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

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

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida täheldati täiskasvanud patsientidel, kes said kolmes 12-nädalases III faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus Betmigat annuses 50 mg, olid

tahhükardia ja kuseteede infektsioonid. Patsientidel, kes said Betmigat annuses 50 mg, oli tahhükardia esinemissagedus 1,2%. Patsientidest, kes said Betmigat annuses 50 mg, katkestas ravi tahhükardia tõttu 0,1%. Patsientidel, kes said Betmigat annuses 50 mg, oli kuseteede infektsioonide esinemissagedus 2,9%. Patsientidest, kes said Betmigat annuses 50 mg, ei katkestanud keegi ravi kuseteede infektsioonide tõttu. Tõsiste kõrvaltoimete hulka kuulus kodade virvendus (0,2%).

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon	Tupeinfektsioon Tsüstiit			
Psühhiaatrilised häired					Unetus* Segasus- seisund*
Närvisüsteemi häired	Peavalu* Pearinglus*				
Silma kahjustused			Silmalaugude ödeem		
Südame häired	Tahhükardia	Südamepekslemine Kodade virvendus			
Vaskulaarsed häired				Hüpertensiivne kriis*	
Seedetrakti häired	Iiveldus* Kõhukinnisus* Kõhulahtisus*	Düspepsia Gastriit	Huulte ödeem		
Maksa ja sapiteede häired		GGT aktiivsuse suurenemine AST aktiivsuse suurenemine ALT aktiivsuse suurenemine			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Urtikaaria Lööve Makulaarne lööve Papulaarne lööve Sügelus	Leukotsütoklastiline vaskuliit Purpur Angioödeem*		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Liigeste turse			
Neerude ja kuseteede häired			Uriinipeetus*		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vulvovaginaalne kihelus			

Uuringud		Vererõhu tõus			
----------	--	------------------	--	--	--

*Täheldatud müügiloajärgsel perioodil

Lapsed

Mirabegrooni tablettide ja suukaudse suspensiooni ohutust hinnati 86 NDO-ga lapsel vanuses 3 kuni alla 18 aastat 52-nädalases avatud, ravieelselt kontrolliga mitmekeskuselises annuse tiitrimise uuringus. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed lastel olid kuseteede infektsioon, kõhukinnisus ja iiveldus.

NDO-ga lastel ei teatatud rasketest kõrvaltoimetest.

Üldiselt on laste ja noorukite ohutusandmete kokkuvõte sarnane täiskasvanute omaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, sagekusesuse ning kusepidamatuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: G04BD12.

Toimemehhanism

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

Uriini kogunemise faasi ajal, kui uriin põide koguneb, domineerib sümpaatiline närvistimulatsioon. Närvilõpmetest vabanev noradrenaliin põhjustab peamiselt beetaadrenoretseptorite aktiveerimist

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

Farmakodünaamilised toimed

Urodünaamika

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

Toime QT-intervallile

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

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

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

Toimed üliaktiivse põie sündroomiga täiskasvanud patsientide südame löögisagedusele ja vererõhule
Üliaktiivse põie sündroomiga patsientidel (keskmine vanus 59 aastat), kes said Betmigat annuses 50 mg üks kord ööpäevas kolmes 12-nädalas III faasi topeltpeetud platseebokontrolliga uuringus, täheldati südame löögisageduse keskmist suurenemist, mis erines platseebo kasutamisel registreeritud

ligikaudu 1 löögi võrra minutis, ja süstoolse/diastoolse vererõhu keskmist tõusu, mis erines platseebo kasutamisel registreeritust ligikaudu 1 mm Hg võrra või vähem. Pulsisageduse ja vererõhu muutused on ravi lõpetamisel pöörduvad.

Toime vererõhule NDO-ga lastel

Mirabegroon võib lastel vererõhku tõsta. Vererõhutõus võib lastel (vanuses 3 kuni alla 12 aastat) olla suurem kui noorukitel (vanuses 12 kuni alla 18 aastat). Vererõhku tuleb mõõta enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal mirabegrooniga.

Toime silma siserõhule

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Üliaktiivne põis täiskasvanutel patsientidel

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

Esmased efektiivsuse liittulemusnäitajad olid (1) keskmise uriinipidamatuse episoodide arvu muutus 24 tunni kohta alates uuringu algusest kuni ravi lõpetamiseni ja (2) keskmise urineerimiste arvu muutus 24 tunni kohta alates uuringu algusest kuni ravi lõpetamiseni. Mirabegrooni kasutamisel näidati mõlema esmase tulemusnäitaja ja samuti teiseste tulemusnäitajate märkimisväärselt suuremat paranemist võrreldes platseebo kasutamisega (vt tabelid 3 ja 4).

Tabel 3. Uuringute koondandmed - mõlemad esmased ja valitud teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad täiskasvanud patsientide uuringuravi lõpuks

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

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

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

* Vähimruutude keskmine, mis on kohandatud algtaseme, soo ja uuringu suhtes.

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

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

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

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

CI: usaldusintervall

Tabel 4. Uuringute 046, 047 ja 074 mõlemad esmased ning valitud teised efektiivsuse tulemusnäitajad uuringuravi lõpuks täiskasvanutel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tervisega seotud elukvaliteedi näitajate subjektiivne paranemine

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

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

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

Tabel 5. Esmased efektiivsuse liitulemusnäitajad täiskasvanud patsientidel, kes olid varem üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinset ravi saanud

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

Näitaja	Koondatud uuringud (046, 047, 074)		Uuring 046		
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Tolterodiini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4 mg
Keskmine muutus võrreldes algtasemega*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% usaldusintervall	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Keskmine algtase	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Keskmine muutus võrreldes algtasemega*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% usaldusintervall	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Patsiendid, kes olid üliaktiivse põie sündroomi antimuskariinse ravi varem ebapiisava toime tõttu katkestanud					
Keskmine uriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Keskmine algtase	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Keskmine muutus võrreldes algtasemega*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% usaldusintervall	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Keskmine algtase	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Keskmine muutus võrreldes algtasemega*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Keskmine erinevus võrreldes platseeboga*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% usaldusintervall	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

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

* Vähimruutude keskmine, mis on koondatud uuringutes kohandatud algtaseme, soo, uuringu, alarühma ja ravi koostoitete alarühma järgi, ning vähimruutude keskmine, mis on uuringus 046 kohandatud algtaseme, soo, geograafilise regiooni, alarühma ja ravi koostoitete alarühma järgi. FAS: Kogu analüüsi populatsioon (ing k *full analysis set*, FAS), kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid topeltpimedas uuringus vähemalt ühe annuse ravimit ja kelle urineerimist hinnati uuringupäevikus algtasemel ning vähemalt üks kord uuringupäevikus, mida täideti algtaseme visiidile järgnenud visiidil.

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

Neurogeenne detruusorlihase üliaktiivsus lastel

Mirabegrooni tablettide ja suukaudse suspensiooni efektiivsust hinnati 52-nädalases avatud, raviaelselt kontrolliga mitmekeskeselises annuste tiitrimise uuringus NDO raviks lastel. Patsientidel diagnoositi NDO tahtmatute detruusorlihaste kontraktsioonidega, mille ajal tõusis detruusorlihase rõhk üle 15 cm H₂O ja teostati puhas katkendlik kateteriseerimine (CIC). Patsiendid kehakaaluga ≥ 35 kg said tablette ja patsiendid kehakaaluga < 35 kg (või ≥ 35 kg kaaluvad patsiendid, kes ei talunud tablette) said suukaudset suspensiooni. Kõigile patsientidele manustati mirabegrooni suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga. Algannus (PED25) oli 25 mg tablett või 3 kuni 6 ml suukaudset suspensiooni (sõltuvalt patsiendi kaalust). See annus tiitriti PED50-ni, 50 mg tabletini või 6...11 ml suukaudse suspensioonini (sõltuvalt kehakaalust). Annuse tiitrimisperiood oli maksimaalselt 8 nädalat, millele järgnes annuse säilitusperiood vähemalt 52 nädalat.

Mirabegrooni sai kokku 86 patsienti vanuses 3 aastat kuni 18 aastat. Neist 71 patsiendil lõpetati ravi 24. ravinädalal ja 70 patsiendil 52 ravinädalal. Efektiivsuse hindamiseks oli sobivaid urodünaamilisi mõõtmisi kokku 68 patsiendil. Uuringus osales 39 (45,3%) meest ja 47 (54,7%) naist. Optimaalne säilitusannus selles uuringupopulatsioonis hõlmas 94% patsientidest maksimaalses annuses ja 6% patsientidest algannuses.

Kõige sagedasemad (rohkem kui 10% kõigist patsientidest) NDO-ga seotud taustanähud uuringus osalenud lastel ja noorukitel olid kaasasündinud kesknärvisüsteemi anomaalia (vastavalt 54,5% ja 48,4%), meningomüelotseest (vastavalt 27,3% ja 19,4%) ja seljaajusong (vastavalt 10,9% ja 12,9%), 12,9%-l noorukitest oli seljaaju kahjustus.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli maksimaalse tsüstomeetrilise mahu (MCC) muutus algväärtusest pärast 24-nädalast mirabegrooniga ravi. MCC paranemist täheldati kõigis patsiendirühmades (vt tabel 6).

Tabel 6 : Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja NDO-ga lastel

Parameeter	Lapsed Vanuses 3 kuni < 12 aastat (N = 43)* Keskmine (SD)	Noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastat (N = 25)* Keskmine (SD)
Maksimaalne tsüstomeetriline maht (ml)		
Algvärtus	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. nädal	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Muutus algväärtusega võrreldes	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% vastavuse intervall	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N on patsientide arv, kes võtsid vähemalt ühe annuse ja kelle MCC väärtused olid normi piires nii uuringu alguses kui ka 24. nädalal.

Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid põie vastavuse muutus algväärtusest, üliaktiivse detruusorlihase kokkutõmmete arv, detruusorlihase rõhk põie täitmise lõpus, põie maht enne esimest detruusorlihase kokkutõmmet, maksimaalne kateteriseeritud uriinimaht päevas ja lekkeepisoodide arv päevas pärast 24 nädalat kestnud mirabegroonravi (vt tabel 7).

Tabel 7: Sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad NDO-ga lastel

Parameeter	Lapsed vanuses 3 kuni < 12 aastat (N = 43)* Keskmine (SD)	Noorukid Vanuses 12 kuni < 18 aastat (N = 25)* Keskmine (SD)
Põie vastavus (ml/cm H₂O)†		
Algväärtus	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. nädal	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Muutus algväärtusega võrreldes	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% vastavuse intervall	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Üliaktiivse detruusorlihase kokkutõmmete arv (> 15 cm H₂O)†		
Algväärtus	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. nädal	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Muutus algväärtusega võrreldes	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% vastavuse intervall	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detruusorlihase rõhk (cm H₂O) põie täitmise lõpus†		
Algväärtus	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. nädal	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Muutus algväärtusega võrreldes	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% vastavuse intervall	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Põie maht enne esimest detruusorlihase kokkutõmmet (> 15 cm H₂O)†		
Algväärtus	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. nädal	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Muutus algväärtusega võrreldes	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% vastavuse intervall	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maksimaalne kateteriseeritud uriini maht päevas (ml)†		
Algväärtus	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. nädal	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Muutus algväärtusega võrreldes	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% vastavuse intervall	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Lekkeepisoodide arv päevas†		
Algväärtus	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. nädal	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Muutus algväärtusega võrreldes	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% vastavuse intervall	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N on patsientide arv, kes võtsid vähemalt ühe annuse ja kelle MCC väärtused olid normi piires nii uuringu alguses kui ka 24. nädalal.

† Patsientide (lapsed/noorukid) arv, kelle kohta on nii algtaseme kui ka 24. nädala andmed; põie vastavus: n = 33/21; üliaktiivse detruusorlihase kokkutõmmete arv: n = 36/22; detruusorlihase rõhk põie täitmise lõpus: n = 36/22; põie maht enne esimest detruusorlihase kokkutõmmet: n = 38/24; maksimaalne kateteriseeritud uriini maht päevas: n = 41/23; lekkeepisoodide arv päevas: n=26/21.

Patsiendi või kliiniku täidetud küsimustiku tulemusnäitajad olid aktsepteeritavus, muutus algväärtusest laste pidamatuse küsimustikus (PIN-Q), muutus algväärtusest patsientide üldmuljel põhineval tõsiduse skaalal (PGI-S) ja üldise kliinilise muutuse mulje skaalal (CGI-C) (vt tabel 8).

Tabel 8: Patsiendi või kliiniku täidetud küsimustiku tulemusnäitajad NDO- ga lastel

Parameeter	Lapsed vanuses 3 kuni < 12 aastat (N = 43)* Keskmine (SD)	Noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastat (N = 25)* Keskmine (SD)
Laste pidamatuse küsimustiku (PIN-Q) skoor†		
Algväärtus	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. nädal	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Muutus algväärtusega võrreldes	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% vastavuse intervall	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Patsientide tõsiduse taseme üldmulje muutumise skoor (PGI-S)†		
Algväärtus	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. nädal	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Muutus algväärtusega võrreldes	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% vastavuse intervall	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Meditatsioonitöötajate tõsiduse taseme üldmulje muutumise skoor (CGI-C) 24. nädalal, N (%)†		
Väga palju paranenud	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Palju paranenud	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimaalselt paranenud	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Muutust pole	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimaalselt halvenenud	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Palju halvenenud	0	0
Väga palju halvenenud	0	0

* N on patsientide arv, kes võtsid vähemalt ühe annuse ja kelle MCC väärtused olid normi piires nii uuringu alguses kui ka 24. nädalal.

† Patsientide (lapsed/noorukid) arv, kelle kohta on nii algtaseme kui ka 24. nädala andmed. PIN-Q skoor: n = 24/21, PGI-S koguskoor: n= 25/22; CGI-C koguskoor 24. nädalal: n=41/24.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada mirabegrooni läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta idiopaatilise üliaktiivse põie sündroomi raviks (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Täiskasvanud

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

Lapsed

Mirabegrooni keskmine T_{max} väärtus pärast mirabegrooni tablettide ühekordse annuse või suukaudse suspensiooni suukaudset manustamist täis kõhuga patsientidele oli 4...5 tundi. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et mirabegrooni tablettide või suukaudse suspensiooni keskmine T_{max} väärtus püsiseisundis oli 3...4 tundi.

Suukaudse suspensiooni biosaadavus on väiksem kui tabletil. Suukaudse suspensiooni ja tableti populatsiooni keskmise ekspositsiooni (AUC_{tau}) suhe on ligikaudu 45%.

Toidu mõju imendumisele

Täiskasvanud

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

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilises mudelis näidati, et patsientidel, kellele manustatakse mirabegrooni täis kõhuga, on püsiv AUC_{tau} väärtus 44,7%, võrreldes tühja kõhuga manustatava sama suure annusega. See väärtus on kooskõlas AUC_{inf} tulemustega, mida täheldati mirabegrooni üheannuselistes toidu mõju uuringutes. 3. faasi uuringus lastel manustati mirabegrooni koos toiduga ning see näitas nii ohutust kui ka efektiivsust. Annustamissoovitused põhinevad etteantud olekus eeldatavatel ekspositsioonidel. Seetõttu tuleb lastel mirabegrooni võtta koos toiduga soovitatavas annuses.

Jaotumine

Täiskasvanud

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

Lapsed

Mirabegrooni jaotusruumala oli suhteliselt suur ja suurenes koos kehakaalu suurenemisega vastavalt allomeetrilistele põhimõtetele, mis põhinevad populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Vanus, sugu ja patsientide populatsioon ei mõjutanud jaotusruumala pärast võimalike kehakaalu erinevuste arvestamist.

Biotransformatsioon

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

Lähtudes *in vitro* uuringute andmetest ei ole tõenäoline, et mirabegroon inhibeeriks samal ajal manustatavate ravimite metaboliseerumist järgnevate tsütokroom P450 ensüümide vahendusel:

CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1, sest mirabegroon ei inhibeerinud nende ensüümide aktiivsust kliiniliselt olulistes kontsentratsioonides. Mirabegroon ei indutseeri ensüüme CYP1A2 või CYP3A. Eeldatavalt ei inhibeeri mirabegroon orgaaniliste kationide sissevoolu transporterite vahendatud ravimite transporti.

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

CYP2D6 polümorfism

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

Eritumine

Täiskasvanud

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

Lapsed

Uuringu alguses ennustati mirabegrooni kliirensi suurenemist patsiendi kehakaalu suurenedes vastavalt allomeetrilistele põhimõtetele, mis põhinevad populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Nähtavat kliirensi parameetrit mõjutasid oluliselt annuse, ravimvormi ja toidu mõju suhtelisele biosaadavusele. Nende toimete tõttu biosaadavusele olid nähtava kliirensi väärtused laste ja noorukite seas väga varieeruvad, kuid üldiselt sarnased, hoolimata kehakaalu erinevustest.

Vanus

Täiskasvanud

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

Lapsed

3- kuni alla 18-aastastel patsientidel ei täheldatud vanuse mõju mirabegrooni farmakokineetilistele põhiparameetritele pärast kehakaaluerinevuste arvessevõtmist. Mudelid, sh vanus, ei parandanud oluliselt laste farmakokineetilist mudelit, mis näitab, et kehakaalu arvestusse lisamine oli piisav, et käsitleda vanusest tulenevaid erinevusi mirabegrooni farmakokineetikas.

Sugu

Täiskasvanud

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

Lapsed

Sugu ei avalda olulist mõju mirabegrooni farmakokineetikale 3- kuni alla 18-aastastel lastel.

Rass

Rass ei mõjuta mirabegrooni farmakokineetikat täiskasvanutel.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Pärast Betmiga ühekordse 100 mg annuse manustamist kerge maksakahjustusega täiskasvanud vabatahtlikele (Child-Pugh' klass A) suurenesid mirabegrooni keskmine $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 9% ning 19% võrreldes täheldatud tulemustega normaalse maksafunktsiooniga täiskasvanud vabatahtlikel. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh' klass B) olid keskmised $C_{\max}$ ja AUC väärtused 175% ning 65% suuremad. Mirabegrooni ei ole uuritud raske maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel (Child-Pugh' klass C).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Mirabegroonil ei olnud märgatavat mõju gonadotroopsete või sugusteroidhormoonide tasemele. Lisaks ei täheldatud subletaalsetes annustes (inimese ekvivalentne annus oli 19 korda suurem kui maksimaalne soovitatud inimestel kasutatav annus) mingeid toimeid fertiilsusele. Küüliku embrüofetaalse arengu uuringu peamised leiud olid südame väärarendid (aordi laienemine, kardiomegalia) süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid 36 korda inimestel kasutatava soovitatava maksimaalse annuse. Peale selle täheldati küülikutel süsteemsete ekspositsioonide juures,

mis ületasid 14 korda inimestel kasutatava soovitatava maksimaalse annuse, kopsu vääreendeid (kopsu lisasagara puudumine) ja suurenenud implanteerumisjärgset embrüote kaotust, samas kui rottidel märgati pöörduvaid toimeid luustumisele (lainelised roided, hilinevad luustumine, luustunud rinnakute, metakarpaalregioonide või metatarsaalregioonide arvu vähenemine) süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid 22 korda inimestel kasutatava soovitatava maksimaalse annuse. Täheldatud embrüofetaalne toksilisus tekkis selliste annuste kasutamisel, mis põhjustasid toksilisi toimeid ka emasloomal. Näidati, et küülikutel täheldatud kardiovaskulaarsed vääreendid on vahendatud beeta-1-adrenoretseptori aktiveerimise poolt.

Noorte rottide üldine ohutusandmete kokkuvõte oli võrreldav täiskasvanud loomadel täheldatuga. Noortel rottidel läbi viidud korduvate annuste ohutuse uuringud ei näidanud mingit mõju füüsilisele arengule ega suguküpsusele. Mirabegrooni manustamise võõrutamine suguküpsuse abil ei mõjutanud paaritumisvõimet, fertiilsust ega embrüofetaalset arengut. Mirabegrooni manustamine suurendas noorte rottide lipolüüsi ja toidutarbimist.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Makrogool 8000 ja 2 000 000
Hüdroksüpropüülselluloos
Butüülhüdroksütolueen
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

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

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/809/001 – 006
EU/1/12/809/008 – 013
EU/1/12/809/015 – 018

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20/12/2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18/09/2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 8 mg/ml toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pudel sisaldab 8,3 g mirabegrooni graanuleid toimeainet prolongeeritult vabastava suukaudse suspensiooni valmistamiseks (830 mg mirabegrooni).

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel 105 ml suukaudset suspensiooni. Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 8 mg mirabegrooni.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 0,5 mg etüülparahüdrosübensoaati (E214)

Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 1,4 mg metüülparahüdrosübensoaati (E218)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid.

Kollakasvalged graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid on näidustatud neurogeense detruusori üliaktiivsuse raviks 3- kuni alla 18-aastastel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Neurogeense detruusori üliaktiivsusega 3- kuni alla 18-aastastele lastele võib manustada Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavaid suukaudse suspensiooni graanuleid või Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette patsiendi kehakaalu põhjal.

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavate suukaudse suspensiooni graanulite soovitatav annus määratakse patsiendi kehakaalu põhjal ja seda tuleb manustada üks kord ööpäevas koos toiduga. Ravi tuleb alustada soovitatava algannusega. Seejärel võib annust suurendada väikseima efektiivse annuseni. Maksimaalset annust ei tohi ületada. Patsiendid, kelle kehakaal suureneb ravi ajal 35 kg-ni või rohkem, võib viia suukaudselt suspensioonilt üle tableti ravimvormile, kui nad on võimelised tablette alla neelama. Patsientidel, kellele manustatakse 6 ml suukaudse suspensiooni annust, võib üle viia 25 mg tableti annusele ja patsientidele, kellele manustatakse 10 ml suukaudset suspensiooni, võib üle viia 50 mg tableti annusele. Pikaajalise ravi ajal tuleb patsiente perioodiliselt hinnata ravi jätkamise ja annuse kohandamise vajaduse suhtes, vähemalt kord aastas või vajaduse korral sagedamini.

Järgmises tabelis on esitatud suukaudse suspensiooni annused kehakaalu vahemike järgi.

Tabel 1. Suukaudse suspensiooni soovitatavad ööpäevased annused neurogeense detruusori üliaktiivsusega 3- kuni alla 18-aastastel lastel olenevalt patsiendi kehakaalust

Kehakaalu vahemik (kg)	Algannus (ml)	Maksimaalne annus (ml)
11 kuni < 22	3	6
22 kuni < 35	4	8
≥ 35	6	10

Patsiente tuleb juhendada, et nad võtaksid vahelejäätud annuseid, välja arvatud juhul, kui vahelejäätud annusest on möödunud rohkem kui 12 tundi. Kui möödunud on üle 12 tunni, võib vahelejäätud annuse vahele jätta ja järgmine annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavate suukaudse suspensiooni graanulite kasutamist ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega (ESRD) patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 15 ml/min/1,73 m²), hemodialüüsi vajavatel patsientidel või raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) ja seetõttu ei ole selle kasutamine nendes patsiendipopulatsioonides soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Järgmises tabelis on esitatud soovitatavad ööpäevased annused neurogeense detruusori üliaktiivsusega 3- kuni alla 18-aastastel neeru- või maksakahjustusega lastel kehakaalu põhjal (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Tabel 2. Suukaudse suspensiooni soovitatavad ööpäevased annused neurogeense detruusori üliaktiivsusega 3- kuni alla 18-aastastel neeru- või maksakahjustusega lastel olenevalt patsiendi kehakaalust

Parameeter	Klassifikatsioon	Kehakaalu vahemik (kg)	Algannus (ml)	Maksimaalne annus (ml)
Neerukahjustus ⁽¹⁾	Kerge/mõõdukas*	11 kuni < 22	3	6
		22 kuni < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Raske**	11 kuni < 22	3	3
		22 kuni < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Lõppstaadiumis neeruhaigus	Ei ole soovitatav		
Maksakahjustus ⁽²⁾	Kerge*	11 kuni < 22	3	6
		22 kuni < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Mõõdukas**	11 kuni < 22	3	3
		22 kuni < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Raske	Ei ole soovitatav		

1. Kerge/mõõdukas: eGFR 30 kuni 89 ml/min/1,73 m²; Raske: eGFR 15 kuni 29 ml/min/1,73 m²; Lõppstaadiumis neeruhaigus: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.
 2. Kerge: Childi-Pugh' klass A; Mõõdukas: Childi-Pugh' klass B; Raske: Childi-Pugh' klass C.
- * Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega või kerge maksakahjustusega patsientidel, kes kasutavad samaaegselt tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid, ei ületa soovitatav annus algannust.
- ** Ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustuse või mõõduka maksakahjustusega patsientidel, kes kasutavad samaaegselt tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid.

Sugu

Annuse kohandamine soo põhjal ei ole vajalik.

Lapsed

Mirabegrooni ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 3 aasta ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Mirabegrooni toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks ja neid tuleb võtta üks kord ööpäevas koos toiduga.

Enne manustamist tuleb graanulid 100 ml veega manustamiskõlblikuks muuta. Kui on kaasas mõõtekork, tuleb seda kasutada manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutatava vee mahu mõõtmiseks. Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suukaudne suspensioon hele pruunikaskollane suspensioon.

Õige annuse mõõtmiseks ja manustamiseks tuleb kasutada Betmiga suukaudse suspensiooni toimeainet prolongeeritult vabastavate graanulitega kaasas olevat suusüstalt ja adapterit.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine(te) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Rasket ravile allumatut hüpertensiooni määratletakse süstoolse vererõhuna ≥ 180 mm Hg ja/või diastoolse vererõhuna ≥ 110 mm Hg.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustus

Mirabegrooni kasutamist ei ole uuritud ESRD patsientidel ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ega hemodialüüsi vajavatel patsientidel ja seetõttu ei ole selle kasutamine sellel patsiendirühmal soovitatav. Raske neerukahjustuse ($\text{eGFR} 15$ kuni $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) kohta on andmeid piiratud hulgal; lähtuvalt farmakokineetika uuringust (vt lõik 5.2) ei soovitata sellel patsiendirühmal algannust ületada. Raske neerukahjustusega patsientidel ($\text{eGFR} 15$ kuni $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), kes kasutavad samal ajal tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid, ei soovitata seda ravimit kasutada (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Mirabegrooni kasutamist raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass C) ei ole uuritud ja seetõttu ei ole selle kasutamine sellel patsiendirühmal soovitatav. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass B), kes kasutavad samal ajal tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid, ei soovitata seda ravimit kasutada (vt lõik 4.5).

Hüpertensioon

Mirabegroon võib tõsta lastel vererõhku. Lastel (3 kuni alla 12 aasta vanused) võib vererõhk tõusta rohkem kui noorukitel (12 kuni alla 18 aasta vanused). Vererõhku tuleb mõõta enne ravi alustamist mirabegrooniga ja perioodiliselt ravi ajal.

Kaasasündinud või omandatud QT-intervalli pikenemisega patsiendid

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

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

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

Abiained

Mirabegrooni toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid sisaldavad etüülparahüdroksübensoaati (E214) ja metüülparahüdroksübensoaati (E218). Võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilis-tüüpi).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 10 ml suukaudse suspensiooni kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro andmed

Mirabegrooni transporditakse ja metaboliseeritakse mitme tee kaudu. Mirabegroon on tsütokroom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butürüülkoliinesteraasi, uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaaside (UGT), väljavoolu transporter P-glükoproteiini (P-gp) ja orgaaniliste katioonide sissevoolu transporterite OCT1, OCT2 ja OCT3 substraat. Mirabegrooni uuringud inimese maksa mikrosoomide ja rekombinantsete inimese CYP-ensüümidega näitasid, et mirabegroon on mõõdukas ja ajast sõltuv CYP2D6 inhibiitor ning nõrk CYP3A inhibiitor. Mirabegroon inhibeerib suurtes kontsentratsioonides P-glükoproteiini poolt vahendatud ravimite transporti.

In vivo andmed

Ravimite koostoimed

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

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

Ensüümide inhibiitorite toime

Tervetel vabatahtlikel suurenes mirabegrooni plasmakontsentratsioon (AUC) tugevatoimelise CYP3A/P-glükoproteiini inhibiitori ketokonasooli mõjul 1,8 korda. Mirabegrooni kombineerimisel CYP3A ja/või P-glükoproteiini inhibiitoritega ei ole vaja annuseid kohandada. Kuid kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 30 kuni 89 ml/min/1,73 m²) või kerge maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass A), kes saavad samaaegselt tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid, nt itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir ja klaritromütsiin, ei soovitata algannust ületada (vt lõik 4.2). Mirabegrooni ei soovitata kasutada raske neerukahjustusega patsientidel (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus 15 kuni 29 ml/min/1,73 m²) ega mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh' klass B), kes saavad samaaegselt tugevatoimelisi CYP3A inhibiitoreid (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Ensüümide indutseerijate toime

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

CYP2D6 polümorfismi toime

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

Mirabegrooni toime CYP2D6 substraatidele

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

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

Mirabegrooni toime transporteritele

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

Muud koostoimed

Mirabegrooni manustamisel koos solifenatsiini, tamsulosiini, varfariini, metformiini või etünnülöstradioli ja levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahendite terapeutiliste annustega kliiniliselt olulisi koostoimeid ei täheldatud. Annuste kohandamist ei soovitata.

Ravimitevahelistest koostoimetest tingitud mirabegroonisisalduse suurenemist võib seostada südame löögisageduse suurenemisega.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Betmiga toimeainet prolungeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanuleid ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Mirabegrooni kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulite kasutamine raseduse ajal ei ole soovitatav.

Imetamine

Mirabegroon eritub näriliste piima ja seetõttu eeldatakse, et see eritub ka rinnapiima (vt lõik 5.3). Mirabegrooni toimet inimese piimaproduktsioonile, ravimi sisaldust rinnapiimas või selle toimeid rinnapiima saavale imikule ei ole uuritud.

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanuleid ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

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

Kõrvaltoimete tabel

Alltoodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati mirabegrooni kasutamisel täiskasvanud üliaktiivse põie sündroomiga täiskasvanutel kolmes 12-nädalases III faasi topeltpimesas platseebokontrolliga uuringus.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon	Tupeinfektsioon Tsüstiit			
Psühhiaatrilised häired					Unetus* Segasus- seisund*
Närvisüsteemi häired	Peavalu* Pearinglus*				
Silma kahjustused			Lauturse		
Südame häired	Tahhükardia	Südame- pekslemine Kodade virvendus			
Vaskulaarsed häired				Hüpertensiivne kriis*	
Seedetrakti häired	Iiveldus* Kõhukinnisus * Kõhulahtisus *	Düspepsia Gastriit	Huuleturse		
Maksa ja sapiteede häired		GGT aktiivsuse suurenemine AST aktiivsuse suurenemine ALT aktiivsuse suurenemine			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nõgestõbi Lööve Makuloosne lööve Papuloosne lööve Sügelus	Leukotsüto- klastiline vaskuliit Punetus Angioödeem*		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Liigeste turse			
Neerude ja kuseteede häired			Uriinipeetus*		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Vulvovaginaalne sügelus			
Uuringud		Vererõhu tõus			

*tähteldatud turuletulekujärgsel perioodil

Lapsed

Mirabegrooni suukaudse suspensiooni ja tablettide ohutust hinnati 86 NDO-ga lapsel vanuses 3 kuni alla 18 aastat 52-nädalases avatud, raviselt kontrolliga mitmekeskuselises annuse tiitrimise uuringus. Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed lastel olid kuseteede infektsioon, kõhukinnisus ja iiveldus.

NDO-ga lastel ei teatatud rasketest kõrvaltoimetest.

Üldiselt on laste ja noorukite ohutusandmete kokkuvõte sarnane täiskasvanute omaga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, sageduse ja kusepidamatuse raviks kasutatavad ained, ATC-kood: G04BD12.

Toimemehhanism

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

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

uriini hulka, uriini väljutamise rõhku või jääkuriini mahtu.

Farmakodünaamilised toimed

Urodünaamika

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

Toime QT-intervallile

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

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

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

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

Toime vererõhule NDO-ga lastel

Mirabegroon võib tõsta lastel vererõhku. Vererõhutõus võib lastel (3 kuni alla 12 aastat) olla suurem

kui noorukitel (vanuses 12 kuni alla 18 aastat). Vererõhku tuleb mõõta enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal mirabegrooniga.

Toime silma siserõhule

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Üliaktiivse põis täiskasvanud patsientidel

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

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid (1) keskmise uriinipidamatuse episoodide arvu muutus 24 tunni kohta alates uuringu algusest kuni ravi lõpetamiseni ja (2) keskmise urineerimiste arvu muutus 24 tunni kohta 3-päevase urineerimispäeviku põhjal. Mirabegrooni kasutamisel näidati mõlema esmase tulemusnäitaja ja samuti teiseste tulemusnäitajate märkimisväärselt suuremat paranemist võrreldes platseebo kasutamisega (vt tabelid 3 ja 4).

Tabel 3. Uuringute koondandmed – mõlemad esmased ja valitud teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad täiskasvanud patsientide uuringuravi lõpuks

Parameeter	Uuringute koondandmed (046, 047, 074)	
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg
Keskmine uriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I) (esmane tulemusnäitaja)		
n	878	862
Keskmine ravieelne	2,73	2,71
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-1,10	-1,49
Keskmine vahe platseeboga võrreldes* (95% usaldusvahemik)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-väärtus	--	< 0,001‡
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS) (esmane tulemusnäitaja)		
n	1328	1324
Keskmine ravieelne	11,58	11,70
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-1,20	-1,75
Keskmine vahe platseeboga võrreldes* (95% usaldusvahemik)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-väärtus	--	< 0,001‡
Keskmine ühe urineerimiskorraga väljutatud uriini hulk (ml) (FAS) (teisene tulemusnäitaja)		
n	1328	1322
Keskmine ravieelne	159,2	159,0
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	9,4	21,4
Keskmine vahe platseeboga võrreldes* (95% usaldusvahemik)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-väärtus	--	< 0,001‡

Parameeter	Uuringute koondandmed (046, 047, 074)	
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg
Keskmine uriinipakitsuse tase (FAS) (teisene tulemusnäitaja)		
n	1325	1323
Keskmine ravieelne	2,39	2,42
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-0,15	-0,26
Keskmine vahe platseeboga võrreldes* (95% usaldusvahemik)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-väärtus	--	< 0,001‡
Keskmine sunduriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I) (teisene tulemusnäitaja)		
n	858	834
Keskmine ravieelne	2,42	2,42
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-0,98	-1,38
Keskmine vahe platseeboga võrreldes* (95% usaldusvahemik)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-väärtus	--	< 0,001‡
Keskmine 3. või 4. astme uriinipakitsuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS) (teisene tulemusnäitaja)		
n	1324	1320
Keskmine ravieelne	5,61	5,80
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-1,29	-1,93
Keskmine vahe platseeboga võrreldes* (95% usaldusvahemik)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-väärtus	--	< 0,001‡
Rahulolu raviga – visuaalne analoogskaala (FAS) (teisene tulemusnäitaja)		
n	1195	1189
Keskmine ravieelne	4,87	4,82
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	1,25	2,01
Keskmine vahe platseeboga võrreldes* (95% usaldusvahemik)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-väärtus	--	< 0,001†

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

* Vähimruutude keskmine, mis on kohandatud algtaseme, soo ja uuringu suhtes.

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

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

FAS: kogu analüüsipopulatsioon (full analysis set, FAS), kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid topeptpimedas uuringus vähemalt ühe annuse ravimit ja kelle urineerimist hinnati uuringupäevikus algtasemel ning vähemalt üks kord uuringupäevikus, mida täideti algtaseme visiidi järgnenud visiidi.

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

CI: usaldusvahemik

Tabel 4. Uuringute 046, 047 ja 074 mõlemad esmased ja valitud teised efektiivsuse tulemusnäitajad uuringuravi lõpuks täiskasvanutel

Parameeter	Uuring 046			Uuring 047		Uuring 074	
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Tolterodiini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg
Keskmine uriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I) (esmane tulemusnäitaja)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Keskmine ravieelne	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% usaldusvahemik	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-väärtus	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS) (esmane tulemusnäitaja)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Keskmine ravieelne	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% usaldusvahemik	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-väärtus	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Keskmine ühe urineerimiskorraga väljutatud uriini hulk (ml) (FAS) (teisene tulemusnäitaja)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Keskmine ravieelne	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% usaldusvahemik	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-väärtus	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Keskmine uriinipakitsuse tase (FAS) (teisene tulemusnäitaja)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Keskmine ravieelne	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% usaldusvahemik	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-väärtus	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Keskmine sunduriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I) (teisene tulemusnäitaja)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Keskmine ravieelne	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Keskmine muutus	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33

Parameeter	Uuring 046			Uuring 047		Uuring 074	
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Tolterodiini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg
ravieelsega võrreldes*							
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% usaldusvahemik	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-väärtus	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	< 0,002§
Keskmine 3. või 4. astme uriinipakitsuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS) (teisene tulemusnäitaja)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Keskmine ravieelne	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% usaldusvahemik	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-väärtus	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Rahulolu raviga – visuaalne analoogskaala (FAS) (teisene tulemusnäitaja)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Keskmine ravieelne	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% usaldusvahemik	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-väärtus	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Vähimruutude keskmine, mis on kohandatud algtaseme, soo ja geograafilise piirkonna suhtes.

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

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

§ Statistiliselt mitteolulisel määral parem võrreldes platseeboga tasemel 0,05, mitmekordsuse suhtes kohandatud.

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

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

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

Terviseiga seotud elukvaliteedi näitajate subjektiivne paranemine

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

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

Efektiivsust näidati nii patsientidel, kes olid üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinset ravi saanud, kui ka neil, kes ei olnud. Lisaks näidati mirabegroonravi efektiivsust patsientidel, kes olid üliaktiivse põie sündroomi antimuskariinse ravi varem ebapiisava toime tõttu katkestanud (vt tabel 5).

Tabel 5. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad täiskasvanud patsientidel, kes olid varem üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinset ravi saanud

Parameeter	Uuringute koondandmed (046, 047, 074)		Uuring 046		
	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Platseebo	Mirabegroon 50 mg	Tolterodiini toimeainet aeglustatult vabastav ravimvorm 4 mg
Patsiendid, kes olid varem üliaktiivse põie sündroomi tõttu antimuskariinset ravi saanud					
Keskmine uriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Keskmine ravieelne	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% usaldusvahemik	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Keskmine ravieelne	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% usaldusvahemik	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Patsiendid, kes olid üliaktiivse põie sündroomi antimuskariinse ravi varem ebapiisava toime tõttu katkestanud					
Keskmine uriinipidamatuse episoodide arv 24 tunni kohta (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Keskmine ravieelne	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% usaldusvahemik	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Keskmine urineerimiste arv 24 tunni kohta (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Keskmine ravieelne	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Keskmine muutus ravieelsega võrreldes*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Keskmine erinevus platseeboga võrreldes*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% usaldusvahemik	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

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

- * Vähimruutude keskmine, mis on koondatud uuringutes kohandatud algtaseme, soo, uuringu, alarühma ja ravi koostoitete alarühma järgi, ning vähimruutude keskmine, mis on uuringus 046 kohandatud algtaseme, soo, geograafilise piirkonna, alarühma ja ravi koostoitete alarühma järgi.

FAS: kogu analüüsipopulatsioon (full analysis set, FAS), kõik randomiseeritud patsiendid, kes võtsid topeltpimedas uuringus vähemalt ühe annuse ravimit ja kelle urineerimist hinnati uuringupäevikus algtasemel ning vähemalt üks kord uuringupäevikus, mida täideti algtaseme visiidi järgnenud visiidiil.

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

Neurogeenne detruusorlihase üliaktiivsus lastel

Mirabegrooni tablettide ja suukaudse suspensiooni efektiivsust hinnati 52-nädalases avatud, raviaeelselt kontrolliga mitmekeskuselises annuste tiitrimise uuringus NDO raviks lastel. Patsientidel diagnoositi NDO tahtmatute detruusorlihaste kontraktsioonidega, mille ajal tõusis detruusorlihase rõhk üle 15 cm H₂O ja teostati puhas katkendlik kateteriseerimine (CIC). Patsiendid kehakaaluga ≥ 35 kg said tablette ja patsiendid kehakaaluga < 35 kg (või ≥ 35 kg kaaluvad patsiendid, kes ei talunud tablette) said suukaudset suspensiooni. Kõigile patsientidele manustati mirabegrooni suukaudselt üks kord ööpäevas koos toiduga. Algannus (PED25) oli 25 mg tablett või 3 kuni 6 ml suukaudset suspensiooni (sõltuvalt patsiendi kaalust). See annus tiitriti PED50-ni, 50 mg tabletini või 6...11 ml suukaudse suspensioonini (sõltuvalt kehakaalust). Annuse tiitrimisperiood oli maksimaalselt 8 nädalat, millele järgnes annuse säilitusperiood vähemalt 52 nädalat.

Mirabegrooni sai kokku 86 patsienti vanuses 3 aastat kuni 18 aastat. Neist 71 patsiendil lõpetati ravi 24. ravinädalal ja 70 patsiendil 52 ravinädalal. Efektiivsuse hindamiseks oli sobivaid urodünaamilisi mõõtmisi kokku 68 patsiendil. Uuringus osales 39 (45,3%) meest ja 47 (54,7%) naist. Optimaalne säilitusannus selles uuringupopulatsioonis hõlmas 94% patsientidest maksimaalses annuses ja 6% patsientidest algannuses.

Kõige sagedasemad (rohkem kui 10% kõigist patsientidest) NDO-ga seotud taustanähud uuringus osalenud lastel ja noorukitel olid kaasasündinud kesknärvisüsteemi anomaalia (vastavalt 54,5% ja 48,4%), meningomüelotseeleest (vastavalt 27,3% ja 19,4%) ja seljaajusong (vastavalt 10,9% ja 12,9%), 12,9%-l noorukitest oli seljaaju kahjustus.

Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli maksimaalse tsüstomeetrilise mahu (MCC) muutus algväärtusest pärast 24-nädalast mirabegrooniga ravi. MCC paranemist täheldati kõigis patsiendirühmades (vt tabel 6).

Tabel 6. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja NDO-ga lastel

Parameeter	Lapsed vanuses 3 kuni < 12aastased (N = 43)* Keskmine (SD)	Noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastased (N = 25)* Keskmine (SD)
Maksimaalne tsüstomeetriline maht (ml)		
Algväärtus	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24. nädal	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Muutus algväärtusega võrreldes	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% vastavuse intervall	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

- * N on patsientide arv, kes võtsid vähemalt ühe annuse ja kellel MCC väärtused olid normi piires nii uuringu alguses kui ka 24. nädalal.

Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid põie vastavuse muutus algväärtusest, üliaktiivse detruusorlihase kokkutõmmete arv, detruusorlihase rõhk põie täitmise lõpus, põie maht enne esimest detruusorlihase kokkutõmmet, maksimaalne kateteriseeritud uriinimaht päevas ja lekkeepisoodide arv päevas pärast 24 nädalat kestnud mirabegroonravi (vt tabel 7).

Tabel 7: Sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad NDO-ga lastel

Parameeter	Lapsed vanuses 3 kuni < 12 aastat (N = 43)* Keskmine (SD)	Noorukid Vanuses 12 kuni < 18 aastat (N = 25)* Keskmine (SD)
Põie vastavus (ml/cm H₂O)†		
Algväärtus	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24. nädal	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Muutus algväärtusega võrreldes	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% vastavuse intervall	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Üliaktiivse detruusorlihase kokkutõmmete arv (> 15 cm H₂O)†		
Algväärtus	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24. nädal	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Muutus algväärtusega võrreldes	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% vastavuse intervall	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detruusorlihase rõhk (cm H₂O) põie täitmise lõpus†		
Algväärtus	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24. nädal	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Muutus algväärtusega võrreldes	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% vastavuse intervall	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Põie maht enne esimest detruusorlihase kokkutõmmet (> 15 cm H₂O)†		
Algväärtus	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24. nädal	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Muutus algväärtusega võrreldes	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% vastavuse intervall	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maksimaalne kateteriseeritud uriini maht päevas (ml)†		
Algväärtus	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24. nädal	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Muutus algväärtusega võrreldes	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% vastavuse intervall	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Lekkeepisoodide arv päevas†		
Algväärtus	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24. nädal	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Muutus algväärtusega võrreldes	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% vastavuse intervall	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N on patsientide arv, kes võtsid vähemalt ühe annuse ja kelle MCC väärtused olid normi piires nii uuringu alguses kui ka 24. nädalal.

† Patsientide (lapsed/noorukid) arv, kelle kohta on nii algtaseme kui ka 24. nädala andmed; põie vastavus: n = 33/21; üliaktiivse detruusorlihase kokkutõmmete arv: n = 36/22; detruusorlihase rõhk põie täitmise lõpus: n = 36/22; põie maht enne esimest detruusorlihase kokkutõmmet: n = 38/24; maksimaalne kateteriseeritud uriini maht päevas: n = 41/23; lekkeepisoodide arv päevas: n=26/21.

Patsiendi või kliiniku täidetud küsimustiku tulemusnäitajad olid aktsepteeritavus, muutus algväärtusest laste pidamatuse küsimustikus (PIN-Q), muutus algväärtusest patsientide üldmuljel põhineval tõsiduse skaalal (PGI-S) ja üldise kliinilise muutuse mulje skaalal (CGI-C) (vt tabel 8).

Tabel 8: Patsiendi või kliiniku täidetud küsimustiku tulemusnäitajad NDO- ga lastel

Parameeter	Lapsed vanuses 3 kuni < 12 aastat (N = 43)* Keskmine (SD)	Noorukid vanuses 12 kuni < 18 aastat (N = 25)* Keskmine (SD)
Laste pidamatuse küsimustiku (PIN-Q) skoor†		
Algväärtus	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24. nädal	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Muutus algväärtusega võrreldes	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% vastavuse intervall	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Patsientide tõsiduse taseme üldmulje muutumise skoor (PGI-S)†		
Algväärtus	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24. nädal	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Muutus algväärtusega võrreldes	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% vastavuse intervall	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Meditatsioonitõetajate tõsiduse taseme üldmulje muutumise skoor (CGI-C) 24. nädalal, N (%)†		
Väga palju paranenud	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Palju paranenud	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Minimaalselt paranenud	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Muutust pole	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Minimaalselt halvenenud	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Palju halvenenud	0	0
Väga palju halvenenud	0	0

* N on patsientide arv, kes võtsid vähemalt ühe annuse ja kelle MCC väärtused olid normi piires nii uuringu alguses kui ka 24. nädalal.

† Patsientide (lapsed/noorukid) arv, kelle kohta on nii algtaseme kui ka 24. nädala andmed. PIN-Q skoor: n = 24/21, PGI-S koguskoor: n = 25/22; CGI-C koguskoor 24. nädalal: n = 41/24.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on loobunud kohustusest esitada Betmiga toimeainet prolungeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulitega läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi idiopaatilise üliaktiivse põie sündroomi kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tabletid

Täiskasvanud

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

Tabletid või suukaudse suspensiooni graanulid

Lapsed

Mirabegrooni keskmine Tmax väärtus pärast mirabegrooni tablettide ühekordse annuse või suukaudse suspensiooni suukaudset manustamist täis kõhuga patsientidele oli 4...5 tundi. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et mirabegrooni tablettide või suukaudse suspensiooni keskmine Tmax väärtus püsiseisundis oli 3...4 tundi.

Suukaudse suspensiooni biosaadavus on väiksem kui tabletil. Suukaudse suspensiooni ja tableti populatsiooni keskmise ekspositsiooni (AUCtau) suhe on ligikaudu 45%.

Toidu mõju imendumisele

Tabletid

Täiskasvanud

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

Tabletid või suukaudse suspensiooni graanulid

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetilises mudelis näidati, et patsientidel, kellele manustatakse mirabegrooni täis kõhuga, on püsiv AUCtau väärtus 44,7%, võrreldes tühja kõhuga manustatava sama suure annusega. See väärtus on kooskõlas AUCinf tulemustega, mida täheldati mirabegrooni üheannuselistes toidu mõju uuringutes. 3. faasi uuringus lastel manustati mirabegrooni koos toiduga ning see näitas nii ohutust kui ka efektiivsust. Annustamissoovitused põhinevad etteantud olekus eeldatavatel ekspositsioonidel. Seetõttu tuleb lastel mirabegrooni võtta koos toiduga soovitatavas annuses.

Jaotumine

Tabletid

Täiskasvanud

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

Tabletid või suukaudse suspensiooni graanulid

Lapsed

Mirabegrooni jaotusruumala oli suhteliselt suur ja suurenes koos kehakaalu suurenemisega vastavalt allomeetrilistele põhimõtetele, mis põhinevad populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Vanus, sugu ja patsientide populatsioon ei mõjutanud jaotusruumala pärast võimalike kehakaalu erinevuste arvestamist.

Biotransformatsioon

Mirabegroon metaboliseerub mitme raja kaudu, mis hõlmavad dealküülimist, oksüdeerimist, (otsest)

glükuroonimist ja amiidi hüdrolyüsi. Pärast ühekordse annuse ^{14}C -mirabegrooni manustamist oli peamine vereringes leiduv komponent mirabegroon. Täiskasvanud inimese plasmas on täheldatud kahte peamist metaboliiti; mõlemad olid II faasi glükuroniidid, mis moodustasid 16% ja 11% kogu kontsentratsioonist. Need metaboliidid ei ole farmakoloogiliselt aktiivsed.

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

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

CYP2D6 polümorfism

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

Eritumine

Tabletid

Täiskasvanud

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

Tabletid või suukaudse suspensiooni graanulid

Lapsed

Uuringu alguses ennustati mirabegrooni kliirensi suurenemist patsiendi kehakaalu suurenedes vastavalt allomeetrilistele põhimõtetele, mis põhinevad populatsiooni farmakokineetilisel analüüsil. Nähtavat kliirensi parameetrit mõjutasid oluliselt annuse, ravimvormi ja toidu mõju suhtelisele biosaadavusele. Nende toimete tõttu biosaadavusele olid nähtava kliirensi väärtused laste ja noorukite seas väga varieeruvad, kuid üldiselt sarnased, hoolimata kehakaalu erinevustest.

Vanus

Tabletid

Täiskasvanud

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

Tabletid või suukaudse suspensiooni graanulid

Lapsed

3- kuni alla 18-aastastel patsientidel ei täheldatud vanuse mõju mirabegrooni farmakokineetilistele põhiparameetritele pärast kehakaaluerinevuste arvessevõtmist. Mudelid, sh vanus, ei parandanud oluliselt laste farmakokineetilist mudelit, mis näitab, et kehakaalu arvestusse lisamine oli piisav, et käsitleda vanusest tulenevaid erinevusi mirabegrooni farmakokineetikas.

Sugu

Tabletid

Täiskasvanud

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

Tabletid või suukaudse suspensiooni graanulid

Lapsed

Sugu ei avalda olulist mõju mirabegrooni farmakokineetikale 3- kuni alla 18-aastastel lastel.

Rass

Rass ei mõjuta mirabegrooni farmakokineetikat täiskasvanutel.

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

Pärast mirabegrooni ühekordse 100 mg annuse manustamist kerge maksakahjustusega täiskasvanud vabatahtlikele (Child-Pugh' klass A) suurenesid mirabegrooni keskmine $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 9% ning 19% võrreldes täheldatud tulemustega normaalse maksafunktsiooniga täiskasvanud vabatahtlikel. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel (Child-Pugh' klass B) olid keskmised $C_{\max}$ ja AUC väärtused 175% ning 65% suuremad. Mirabegrooni ei ole uuritud raske maksakahjustusega täiskasvanud (Child-Pugh' klass C) patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Mirabegroonil ei olnud märgatavat mõju gonadotroopsete või sugusteroidhormoonide tasemele. Lisaks ei täheldatud subletaalsetes annustes (inimese ekvivalentne annus oli 19 korda suurem kui maksimaalne soovitatud inimestel kasutatav annus) mingeid toimeid fertiilsusele. Küüliku embrüofetaalse arengu uuringu peamised leiud olid südame väärarendid (aordi laienemine, kardiomegalia) süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid 36 korda inimestel kasutatavat soovitatavat maksimaalset annust. Peale selle täheldati küülikutel süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid 14 korda inimestel kasutatavat soovitatavat maksimaalset annust, kopsu väärarendeid (kopsu lisasagara puudumine) ja suurenenud implanteerumisjärgset embrüote kaotust, samas kui rottidel märgati pöörduvaid toimeid luustumisele (lainelised roided, hilinevad luustumine, luustunud rinnakute, metakarpaal- või metatarsaalregioonide arvu vähenemine) süsteemsete ekspositsioonide juures, mis ületasid 22 korda inimestel kasutatavat soovitatavat maksimaalset annust. Täheldatud embrüofetaalne toksilisus tekkis selliste annuste kasutamisel, mis põhjustasid toksilisi toimeid ka emasloomal. Näidati, et küülikutel täheldatud kardiovaskulaarseid väärarendeid vahendab beeta-1-adrenoretseptori aktiveerumine.

Noorte rottide üldine ohutusandmete kokkuvõte oli võrreldav täiskasvanud loomadel täheldatuga. Noortel rottidel läbi viidud korduvate annuste ohutuse uuringud ei näidanud mingit mõju füüsilisele arengule ega suguküpsusele. Mirabegrooni manustamise võõrutamine suguküpsuse abil ei mõjutanud paaritumisvõimet, fertiilsust ega embrüofetaalset arengut. Mirabegrooni manustamine suurendas noorte rottide lipolüüsi ja toidutarbimist.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumpolüstüreenisulfonaat
Vesinikkloriidhape, lahjendatud
Ksantaankummi
Hüpromelloos
Mannitool (E421)
Magneesiumstearaat
Kaaliumatsesulfaam
Metüülparahüdroksübensoaat (E218)
Etüülparahüdroksübensoaat (E214)
Simetikoon
Koloidne hüdreeritud ränidioksiid

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

Avamata pudel

3 aastat

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Hoida manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni temperatuuril kuni 25 °C kuni 28 päeva pärast suspensiooni valmistamise kuupäeva. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida pudel avamata ravimkotikeses niiskuse eest kaitstult kuni manustamiskõlblikuks muutmiseni.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid on saadaval kahe pakendina ja mõlemas sisaldub mitu vahendit manustamiskõlblikuks muutmiseks. Üks pakend sisaldab:

- Karbis: ravimkotike, 5 ml suusüstal, adapter ja pakendi infoleht.
- Ravimkotikeses: mõõtekork, merevaikkollane polüetüleentereftalaadist (PET) pudel (118 ml) polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga ja desikant

Teine pakend sisaldab:

- Karbis: ravimkotike, 5 ml suusüstal, adapter ja pakendi infoleht.
- Ravimkotikeses: merevaikkollane polüetüleentereftalaadist (PET) pudel (118 ml) polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga ja desikant

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Mõõtekorgil on 10 ml vahedega tähised (max 60 ml) ja suusüstlal tähised 0,1 ml ja 0,5 ml vahedega (max 5 ml).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hoida suusüstal ja adapter puhastes ja kuivades tingimustes ning päikesevalguse ja kuumuse eest kaitstult.

Mõõtekorgi (kui see on kaasas) tuleb kasutada enne manustamist graanulite manustamiskõlblikuks muutmiseks (vt allpool manustamiskõlblikuks muutmise juhiseid). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 ml veega on suukaudne suspensioon hele pruunikaskollane suspensioon.

Pärast graanulite manustamiskõlblikuks muutmist loksutage pudelit iga kord enne kasutamist tugevalt 1 minuti jooksul. Õige annuse mõõtmiseks ja manustamiseks tuleb kasutada Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavate suukaudse suspensiooni graanulitega kaasas olevat suusüstalt ja adapterit.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised

1. Avage karp ja võtke ravimkotike, süstal ja adapter välja. Hoidke pudelit avamata ravimkotikeses kuni manustamiskõlblikuks muutmiseni.
2. Kui olete manustamiskõlblikuks muutmiseks valmis, avage ravimkotike ja võtke pudel ja mõõtekork välja.

3. Visake tühi ravimkotike ja desikant ära. Ärge neelake desikanti.
4. Koputage graanulite vabastamiseks mitu korda kinnise pudeli põhjale.
5. Asetage pudel tasasele pinnale ja võtke kork ära.
6. Mõõtke kokku 100 ml vett ja valage see pudelisse. Kui mõõtekork on kaasas, mõõtke mõõtekorgiga algul 50 ml vett ja valage see pudelisse. Mõõtke mõõtekorgiga veel 50 ml vett ja valage see pudelisse.
7. Pange kork pudelile tagasi. Loksutage kohe tugevalt 1 minuti jooksul ja laske siis 10 kuni 30 minutit seista. Loksutage veel tugevalt 1 minuti jooksul.
8. Märkige pudeli sildile kuupäev 28 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmise kuupäeva.
9. Asetage pudel tasasele pinnale ja võtke kork ära.
10. Suruge adapter tugevalt pudelikaelasse.
11. Veenduge, et adapteri ülemine ots on pudelikaela otsaga kohakuti. Adapter peab jääma kuni 28-päevase säilivusaja lõpuni pudelikaelasse.
12. Pange kork pudelile tagasi.

Suusüstla puhastamine

Pärast kasutamist puhastage suusüstalt sooja veega.

Suusüstalt võib kasutada 28-päevase säilivusaja jooksul pärast esmakordset avamist (vt lõik 6.3).

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. 28 päeva möödumisel manustamiskõlblikuks muutmisest visake järelejäänud ravim ära.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20/12/2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 18/09/2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

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

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg mirabegrooni.

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

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

betmiga 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 50 mg mirabegrooni.

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

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

betmiga 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number}
SN: {number}
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Mirabegronum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 8 mg/ml toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid
mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 830 mg migrabegrooni.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel 105 ml suukaudset suspensiooni. Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 8 mg mirabegrooni.

3. ABIAINED

Sisaldab (E214) ja (E218).

Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid.

1 pudel sisaldab 8,3 g graanuleid.

1 pudel ja 1 mõõtetops ravimkotikeses, 5 ml suusüstal, 1 adapter.
105 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks pärast 100 ml veega manustamiskõlblikuks muutmist.

Iga kord enne kasutamist loksutada tugevalt 1 minuti jooksul.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake desikanti.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

Hoida manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni temperatuuril kuni 25 °C kuni 28 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel avamata ravimkotikeses niiskuse eest kaitstult kuni manustamiskõlblikuks muutmiseni.

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

Kasutamata ravim visata 28 päeva möödumisel ära.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

13. PARTII NUMBER

Lot

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

betmiga 8 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**RAVIMKOTIKE****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid
mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid.

1 pudel
105 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ärge neelake desikanti.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel avamata ravimkotikese sisest kuni manustamiskõlblikuks muutmiseni.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Betmiga 8 mg/ml toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid
mirabegronum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pudel sisaldab 830 mg mirabegrooni.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel 105 ml suukaudset suspensiooni. Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 8 mg mirabegrooni.

3. ABIAINED

Sisaldab etüülparahüdoksübensoaati (E214) ja metüülparahüdoksübensoaati (E218).
Täpsem teave on esitatud pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid.

1 pudel sisaldab 8,3 g graanuleid.

1 pudel ja 1 mõõtetops ravimkotikeses, 5 ml suusüstal, 1 adapter.

105 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudseks kasutamiseks pärast 100 ml veega manustamiskõlblikuks muutmist.

Iga kord enne kasutamist loksutada tugevalt 1 minuti jooksul.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Hoida manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni temperatuuril kuni 25 °C kuni 28 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmist. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda.

Visata ära pärast: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel avamata ravimkotikeses niiskuse eest kaitstult kuni manustamiskõlblikuks muutmiseni.

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

Kasutamata ravim visata 28 päeva möödumisel ära.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
mirabegroon (*mirabegronum*)

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Betmiga ja milleks seda kasutatakse

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

Betmiga kasutatakse

- üliaktiivse põie sümptomite raviks täiskasvanutel.
Need sümptomid on:
järsku tekkiv vajadus põie tühjendamiseks (mida kutsutakse uriinipakitsuseks);
vajadus tavalisest sagedamini põit tühjendada (mida kutsutakse sagenenud urineerimiseks);
võimetus kontrollida, millal te oma põit tühjendate (mida kutsutakse uriinipidamatuseks).
- 3- kuni alla 18-aastaste laste neurogeense detruusorlihase üliaktiivsuse raviks. Neurogeenne detruusorlihase üliaktiivsus on seisund, mille korral tekivad tahtmatud põie kokkutõmbed, mis on tingitud kaasasündinud haigusest või põit kontrollivate närvide kahjustusest. Ravimata jätmisel võib neurogeenne detruusorlihase üliaktiivsus põhjustada põie ja/või neerude kahjustusi. Betmiga kasutatakse põie uriinimahu suurendamiseks ja uriinilekete vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Betmiga võtmist

Ärge võtke Betmiga

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Betmiga võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil:

- on probleeme põie tühjendamisel või teil on nõrk uriinivool või kui te võtateteisi ravimeid üliaktiivse põie või üliaktiivse neurogeense detruusori raviks, näiteks antikolinergilisi ravimeid.
- on neeru- või maksaprobleemid. Teie arst peab võib-olla teie annust vähendama või ütleb teile, et te ei tohi Betmiga võtta, eelkõige kui te kasutate teisi ravimeid, nagu itrakonasooli, ketokonasooli

(seeninfektsioonid), ritonaviiri (HIV/AIDS) või klaritromütsiini (bakteriaalsed infektsioonid).

Rääkige oma arstile ravimitest, mida te kasutate;

- EKG-l (südametegevuse registreerimismeetod) esineb häire, mida kutsutakse QT-intervalli pikenemiseks või kui te kasutate mõnda ravimit, mis teadaolevalt sellist häiret põhjustab, näiteks
 - o ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks, nagu kinidiin, sotalool, prokaiinamiid, ibutiliid, flekainiid, dofetiliid ja amiodaroon;
 - o ravimid, mida kasutatakse allergilise riniidi raviks;
 - o antipsühhootilised ravimid (vaimsete haiguste ravimid), nagu tioridasiin, mesoridasiin, haloperidool ja kloorpromasiin;
 - o infektsioonivastased ravimid, nagu pentamidiin, moksifloksatsiin, erütromütsiin ja klaritromütsiin.

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

Lapsed ja noorukid

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

Betmigat ei tohi kasutada alla 3-aastastel lastel neurogeense detrusorlihase üliaktiivsuse raviks.

Muud ravimid ja Betmiga

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

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

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

Rasedus ja imetamine

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

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

Autojuhtimine ja masinate töötamine

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

3. Kuidas Betmigat võtta

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

Kasutamine üliaktiivse põie sümptomite korral täiskasvanutel

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

Kasutamine neurogeense detruusorlihase üliaktiivsuse korral lastel ja noorukitel (vanuses 3 kuni alla 18 aastat)

Võtke seda ravimit suukaudselt üks kord ööpäevas. Te peate seda ravimit võtma koos vedelikuga ja neelama tableti tervelt alla. Tabletti ei tohi purustada ega närida. Betmigat tuleb võtta koos toiduga. Arst ütleb teile, millist annust teie või teie laps peate võtma. Arst arvutab patsiendile sobiva annuse sõltuvalt tema kehakaalust. Järgige hoolikalt tema juhiseid.

Kui te võtate Betmigat rohkem kui ette nähtud

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

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

Kui te unustate Betmigat võtta

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

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

Kui te lõpetate Betmiga võtmise

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

Ärge lõpetage Betmiga võtmist oma arstiga rääkimata, sest üliaktiivse põie või neurogeense detruusorlihase üliaktiivsuse sümptomid võivad taastuda.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

Teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad järgmised kõrvaltoimed.

Sage (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- Uriinieritusega seotud organite infektsioonid (kuseteede infektsioonid)
- Peavalu
- Pearinglus
- Südame löögisageduse suurenemine (tahhükardia)
- Halb enesetunne (iiveldus)
- Kõhukinnisus
- Kõhulahtisus

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

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

Harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1000-st)

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

Väga harv (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st)

- Väga kõrge vererõhk (hüpertensiivne kriis)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Unetus
- Segasus

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

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Betmigat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Betmiga sisaldab

- Toimeaine on mirabegroon.
Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Üks tablett sisaldab 25 mg mirabegrooni.
Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Üks tablett sisaldab 50 mg mirabegrooni.
- Teised koostisosad on:
Tableti sisu: makrogoolid, hüdroksüpropüültselluloos, butüülhüdroksütolueen, magneesiumstearaat.
Õhuke polümeerikatte: hüpromelloos, makrogool, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172) (ainult 25 mg tabletis).

Kuidas Betmiga välja näeb ja pakendi sisu

Betmiga 25 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, pruunid, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk ettevõtte logo ja "325". Betmiga 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed, kollased, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk ettevõtte logo ja "355".

Betmiga on müügil alumiinium-alumiiniumblistrina pakendites, mis sisaldavad 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 või 200 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi teie riigis müügil olla.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

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

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
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

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: +385 1670 0102

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 14011400

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +371 67 619365

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Betmiga 8 mg/ml toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid *mirabegronum*

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Betmiga ja milleks seda kasutatakse

Betmiga sisaldab toimeainena mirabegroni. See on kusepõie lihase lõõgastaja (ehk beeta-3-adrenotseptori agonist), mis vähendab neurogeenset detruusori üliaktiivsust.

Betmiga kasutatakse neurogeense detruusori üliaktiivsuse raviks vanuses 3 kuni alla 18 aastaste vanustel lastel. Neurogeenne detruusori üliaktiivsus on haigus, mille puhul kaasasündinud seisundi või põit juhtivate närvide kahjustuse tõttu tekivad tahtmatud põie kokkutõmbed. Ravimata jäämisel võib neurogeenne detruusori üliaktiivsus põhjustada põie ja/või neerude kahjustusi. Betmiga kasutatakse põies hoitava uriinikoguse suurendamiseks ja uriinilekete vähendamiseks.

2. Mida on vaja teada enne Betmiga võtmist

Betmiga ei tohi võtta:

- kui olete mirabegroni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on ravimata väga kõrge vererõhk.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Betmiga võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on probleeme põie tühjendamisel või teil on nõrk uriinivool või kui te võtate teisi ravimeid neurogeense detruusori üliaktiivsuse tõttu, näiteks antikolinergilisi ravimeid;
- kui teil on neeru- või maksaprobleemid. Teie arstil võib olla vajalik teie annust vähendada või ta võib teile öelda, et te ei tohi Betmiga võtta, eelkõige kui te kasutate teisi ravimeid, nagu itrakonasooli, ketokonasooli (seeninfektsioonid), ritonaviiri (HIV/AIDS) või klaritromütsiini (bakteriaalsed infektsioonid). Öelge oma arstile, milliseid ravimeid te kasutate;

- kui teie EKG-l (südametegevuse registreerimismeetod) esineb häire, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks, või kui te kasutate mõnda ravimit, mis teadaolevalt sellist häiret põhjustab, näiteks:
 - ravimid, mida kasutatakse südame rütmihäirete raviks, nagu kinidiin, sotalool, prokaiinamiid, ibutiliid, flekainiid, dofetiliid ja amiodaroon;
 - ravimid, mida kasutatakse allergilise riniidi raviks;
 - antipsühhootilised ravimid (vaimsete haiguste ravimid), nagu tioridasiin, mesoridasiin, haloperidool ja kloorpromasiin;
 - infektsioonivastased ravimid, nagu pentamidiin, moksifloksatsiin, erütromütsiin ja klaritromütsiin.

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

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele üliaktiivse põie sündroomi raviks, sest Betmiga ohutus ja efektiivsus ei ole selles vanuserühmas tõestatud.

Betmigat ei tohi kasutada neurogeense detruusori üliaktiivsuse raviks alla 3-aastastel lastel.

Muud ravimid ja Betmiga

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

Betmiga võib mõjutada nende ravimite toimet ja need ravimid võivad mõjutada Betmiga toimet.

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

Rasedus ja imetamine

Ärge võtke Betmigat, kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teavet, mis viitaks sellele, et see ravim mõjutab autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

Betmiga sisaldab etüülparahüdroksübensoaati (E214), metüülparahüdroksübensoaati (E218) ja naatriumi

Võib tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilis-tüüpi).

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 10 ml suukaudse suspensiooni kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

3. Kuidas Betmigat võtta

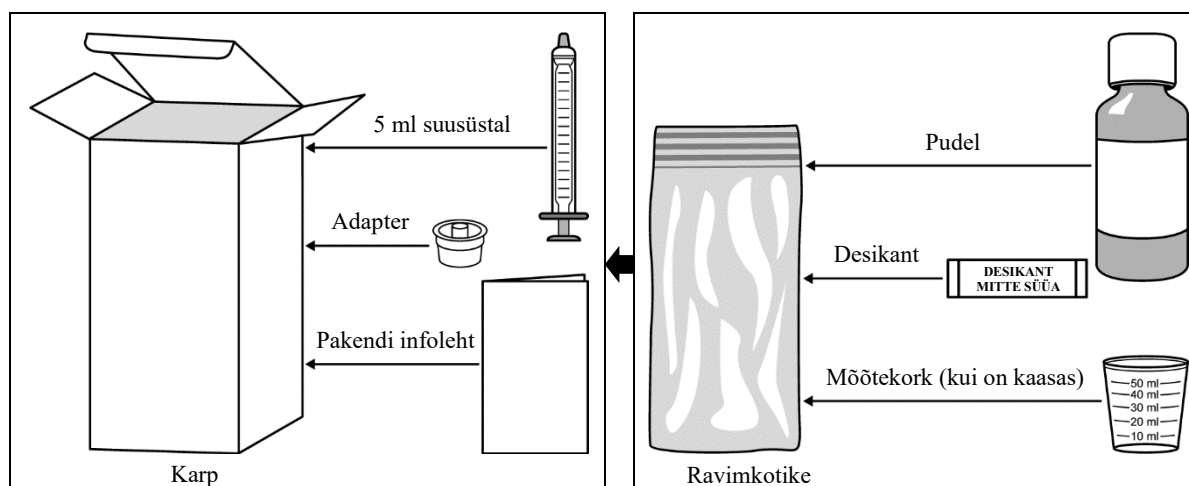
Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Võtke seda ravimit üks kord ööpäevas suu kaudu. Betmigat tuleb võtta koos toiduga. Teie arst ütleb teile, millist Betmiga annust teie või teie laps peate võtma. Arst arvutab patsiendile õige annuse olenevalt tema kehakaalust. Järgige hoolikalt arsti juhiseid.

Kuidas Betmigat suusüstla abil võtta

Ravimi muudab manustamiskõlblikuks apteeker, välja arvatud, kui apteekritel ei ole võimalik seda teha. Kui apteekritel ei ole võimalik ravimit manustamiskõlblikuks muuta, kasutage manustamiskõlblikuks muutmiseks kasutatava vee mahu mõõtmiseks kaasas olevat mõõtekorki.

Õige annuse mõõtmiseks kasutage Betmiga toimeainet prolungeeritult vabastavate suukaudse suspensiooni graanulitega kaasas olevat suusüstalt ja adapterit. Kui teil on vaja võtta suurem annus kui 5 ml ööpäevas, peate kasutama iga annuse koguhulga manustamiseks suusüstalt kaks korda. Pakend sisaldab järgmisi vahendeid:

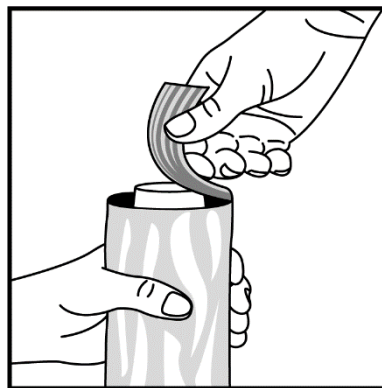


Märkus. Mõõtekork (kui on kaasas), pudel ja desikant sisalduvad ravimkotikeses. Ravimkotike on pakitud karpi koos suusüstla, adapteri ja pakendi infolehega.

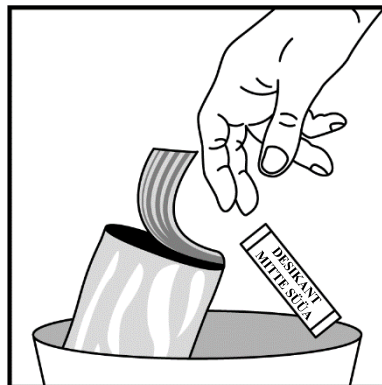
Betmiga toimeainet prolungeeritult vabastavate suukaudse suspensiooni graanulite pudeli (koos mõõtekorgiga) ettevalmistamine esmakordseks kasutamiseks

Märkus. Kui apteeker on ravimi juba manustamiskõlblikuks muutnud, jätke see lõik vahele ja jätkake allpool lõiguga „Enne igat suu kaudu manustamist”.

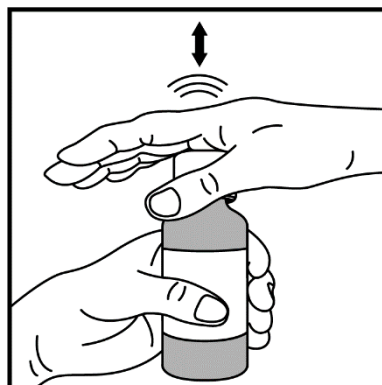
- 1.
- Avage karp ja võtke ravimkotike, süstal ja adapter välja.
 - Hoidke pudelit avamata ravimkotikeses kuni manustamiskõlblikuks muutmiseni.
 - Avage ravimkotike ja võtke pudel ja mõõtekork välja.



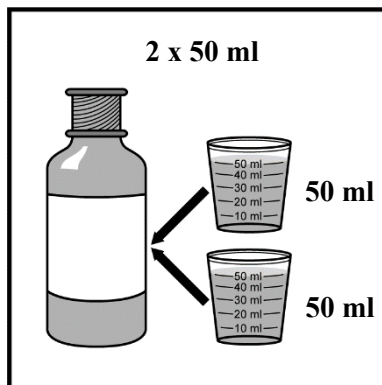
- 2.
- Visake tühi ravimkotike ja desikant ära. Ärge neelake desikanti.

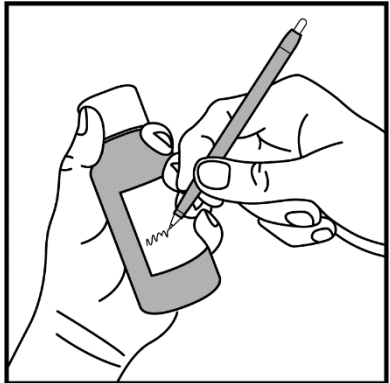
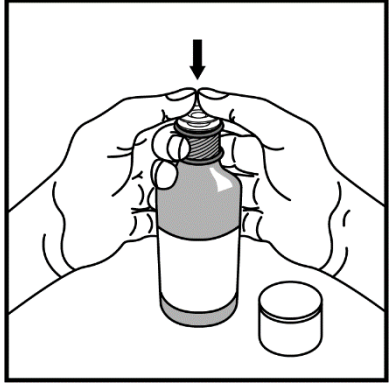


- 3.
- Koputage graanulite vabastamiseks mitu korda kinnise pudeli põhjale.
 - Asetage pudel tasasele pinnale ja võtke kork ära.



- 4.
- Mõõtke mõõtekorgiga 50 ml vett ja valage see pudelisse.
 - Mõõtke mõõtekorgiga veel 50 ml vett ja valage see pudelisse, et kokku oleks lisatud 100 ml vett.



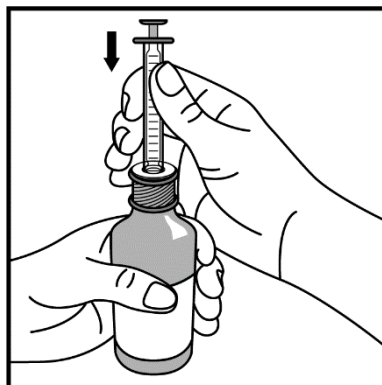
5. • Pange kork pudelile tagasi. • Loksutage kohe tugevalt 1 minuti jooksul ja laske siis 10 kuni 30 minutit seista. • Loksutage veel tugevalt 1 minuti jooksul.	 Loksutage tugevalt 1 minut ↓ Laske 10–30 min seista ↓ Loksutage tugevalt 1 minut
6. • Märkige pudeli sildile kuupäev 28 päeva pärast manustamiskõlblikuks muutmise kuupäeva.	
7. • Asetage pudel tasasele pinnale ja võtke kork ära. • Suruge adapter tugevalt pudelikaelasse. • Veenduge, et adapteri ülemine ots on pudelikaela otsaga kohakuti. Adapter peab jääma kuni 28-päevase säilivusaja lõpuni pudelikaelasse. • Pange kork pudelile tagasi.	

Enne igat suu kaudu manustamist

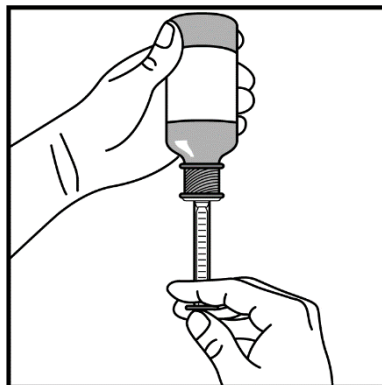
Märkus. Loksutage pudelit iga päev tugevalt 1 minuti jooksul, et graanulid suspendeeruksid.

1. • Loksutage pudelit tugevalt 1 minuti jooksul. • Laske sellel seista, kuni vaht kaob suspensiooni pinnalt (ligikaudu 1 kuni 2 minutit).	
--	--

- 2.
- Võtke pudelilt kork ära.
 - Sisestage suusüstla otsak pudeli adapteri keskel olevasse avasse, kuni see on kindlalt kinni.
 - Ärge tõmmake süstla kolbi.

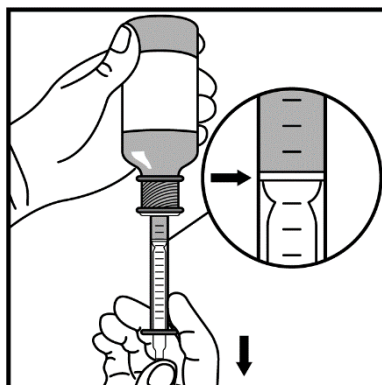


- 3.
- Keerake pudel ja süstal ettevaatlikult alaspidi.

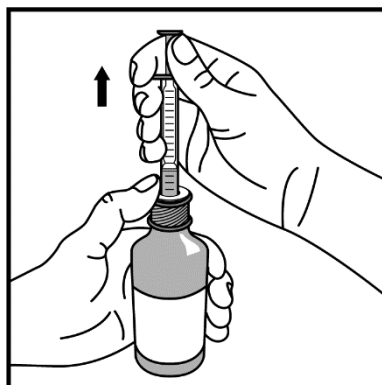


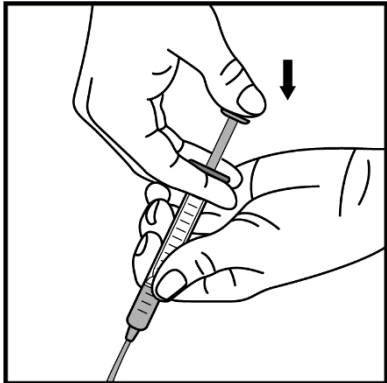
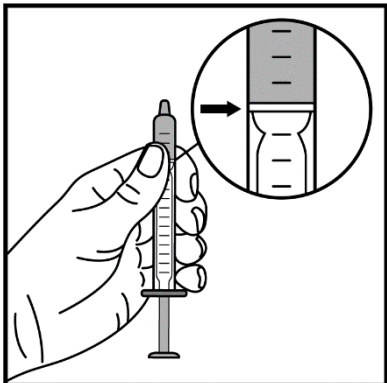
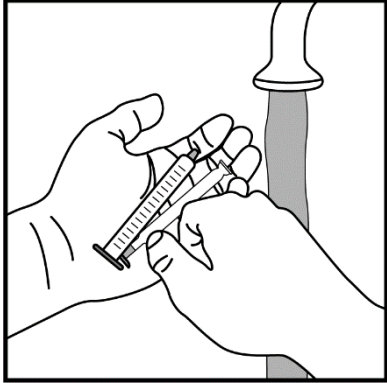
- 4.
- Tõmmake süstla kolbi aeglaselt tagasi, et tõmmata alaspidi pudelist välja arsti määratud kogus. Ravim tuleb võtta 1 tunni jooksul alates süstlasse ülekandmisest.
 - Kui arst on määranud teile annuseks rohkem kui 5 ml, tuleb kasutada süstalt kaks korda.

Näiteks kui annus on 8 ml, tõmmake algul välja 5 ml ja manustage ravim ning tõmmake siis välja 3 ml ja manustage ravim uuesti.



- 5.
- Jätke süstal paigale ja pöörake pudel ülespidi, veendudes, et süstla kolb ei liigu.
 - Eemaldage ettevaatlikult süstal adapteri küljest.
 - Pärast annustamise lõpetamist sulgege pudel korgiga.



6. • Eemaldage ülejääk, kui tõmbasite kogemata välja liiga palju ravimit.	
7. • Veenduge, et on mõõdetud õige kogus.	
8. • Pange süstal suhu ja vajutage ettevaatlikult kolbi alla ravimi manustamiseks.	
9. • Võtke süstal lahti ja loputage seda sooja veega. • Enne järgmist kasutamist laske kuivada.	

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

Kui te võtate Betmigat rohkem, kui ette nähtud

Kui olete võtnud Betmigat liiga palju või kui keegi teine on kogemata Betmigat võtnud, võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga või pöörduge haiglasse nõu küsimiseks.

Üleannustamise sümptomid võivad olla tugev südamepekslemine, südame löögisageduse kiirenemine ja vererõhu tõus.

Kui te unustate Betmigat võtta

Kui te unustate ravimit võtta, võtke vahelejäanud annus ära, välja arvatud, kui vahelejäanud annusest on möödunud rohkem kui 12 tundi. Kui on möödunud rohkem kui 12 tundi, jätke annus võtmata ja jätkake ravimi võtmisega tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui olete jätnud mitu annust vahele, öelge seda arstile ja järgige tema nõuandeid.

Kui te lõpetate Betmiga võtmise

Ärge lõpetage ravi Betmigaga, kui te kohe toimet ei märka. Teie põis võib vajada kohanemiseks veidi aega. Peate jätkama oma ravimi võtmist. Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui teie põie seisund paraneb. Ravi lõpetamisel võib neurogeenne detruusori üliaktiivsus uuesti tekkida.

Ärge lõpetage Betmiga võtmist arstiga eelnevalt nõu pidamata, sest teie neurogeenne detruusori üliaktiivsus võib uuesti tekkida.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed võivad olla südame rütmihäired (kodade virvendus). See on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st), kuid **selle kõrvaltoime tekkimisel lõpetage kohe ravimi kasutamine ja pöörduge kiiresti arsti poole.**

Öelge oma arstile, kui teil tekivad peavalud, eriti äkki tekkivad migreeni tüüpi peavalud. Need võivad olla raskelt kõrgeenenud vererõhu nähud.

Muud kõrvaltoimed on:

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Uriinieritusega seotud organite infektsioonid (kuseteede infektsioonid)
- Peavalu
- Pearinglus
- Südame löögisageduse suurenemine (tahhükardia)
- Halb enesetunne (iiveldus)
- Kõhukinnisus
- Kõhulahtisus

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Tupeinfektsioon
- Kusepõie infektsioon (tsüstiit)
- Tuntavad südamelöögid (südamepekslemine)
- Südame rütmihäired (kodade virvendus)
- Seedeäired (düspepsia)
- Maopõletik (gastriit)
- Kihelus, lööve või nõgestõbi (urtikaaria, lööve, makulaarne lööve, papulaarne lööve, sügelus)

- Liigeste tursed
- Häbeme või tupe sügelus (vulvovaginaalne sügelus)
- Vererõhu tõus
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine (GGT, ASAT ja ALAT)

Harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

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

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st)

- Väga kõrge vererõhk (hüpertensiivne kriis)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Unetus
- Segasus

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

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Betmigat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravim ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida pudel avamata ravimkotikeses niiskuse eest kaitstult kuni manustamiskõlblikuks muutmiseni.

Hoida suusüstal ja adapter puhastes ja kuivades tingimustes ning päikesevalguse ja kuumuse eest kaitstult.

Hoida manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni temperatuuril kuni 25 °C kuni 28 päeva pärast suspensiooni valmistamise kuupäeva. Mitte hoida külmkapis või lasta külmuda. 28 päeva möödumisel manustamiskõlblikuks muutmise visake järelejäänud ravim ära.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Betmiga sisaldab

- Toimeaine on mirabegroon. Üks pudel toimeainet prolongeeritult vabastavate suukaudse suspensiooni graanulitega sisaldab 830 mg mirabegrooni. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks pudel 105 ml suukaudset suspensiooni. Üks ml suukaudset suspensiooni sisaldab 8 mg mirabegrooni.
- Teised koostisosad on metüülparahüdroksübensoaat (E218); etüülparahüdroksübensoaat (E214); naatriumpolüstüreensulfonaat; vesinikkloriidhape, lahjendatud; ksantaankummi; hüpromelloos; mannitool (E421); magneesiumstearaat; kaaliumatsesulfaam; simetikoon; kolloidne hüdreeritud ränidioksiid. Vt lõik 2 „Betmiga sisaldab etüülparahüdroksübensoati (E214), metüülparahüdroksübensoati (E218) ja naatriumi“.

Kuidas Betmiga välja näeb ja pakendi sisu

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid on kollakasvalged graanulid. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suukaudne suspensioon hele pruunikaskollane suspensioon.

Betmiga toimeainet prolongeeritult vabastavad suukaudse suspensiooni graanulid on saadaval kaht liiki pakendina ja mõlemas sisaldub mitu vahendit manustamiskõlblikuks muutmiseks. Üks pakend sisaldab:

- Karbis: ravimkotike, 5 ml suusüstal, adapter ja pakendi infoleht.
- Ravimkotikeses: mõõtekork, merevaikkollane polüetüleenereftalaadist (PET) pudel (118 ml) polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga ja desikant

Teine pakend sisaldab:

- Karbis: ravimkotike, 5 ml suusüstal, adapter ja pakendi infoleht.
- Ravimkotikeses: merevaikkollane polüetüleenereftalaadist (PET) pudel (118 ml) polüpropüleenist (PP) keeratava korgiga ja desikant

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Holland

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

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

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

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +371 67 619365

Infoleht on viimati uuendatud

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