

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 25 mg depottabletti

Betmiga 50 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Betmiga 25 mg depottabletti:

Yksi tabletti sisältää 25 mg mirabegronia.

Betmiga 50 mg depottabletti:

Yksi tabletti sisältää 50 mg mirabegronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Betmiga 25 mg tabletit:

Soikea, ruskea tabletti, jossa on samalla puolella kohokuviona yrityksen logo ja merkintä ”325”.

Betmiga 50 mg tabletit:

Soikea, keltainen tabletti, jossa on samalla puolella kohokuviona yrityksen logo ja merkintä ”355”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Yliaktiivinen virtsarakko aikuisilla

Betmiga-depottabletit on tarkoitettu yliaktiivisen virtsarakon (OAB:n) aiheuttaman äkillisen virtsaamispakon, tihtentyneen virtsaamistarpeen ja/tai virtsan pakkokarkailun oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla potilailla.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus pediatriisilla potilailla

Betmiga-depottabletit on tarkoitettu detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden (NDO:n) hoitoon 3 – < 18 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Yliaktiivinen virtsarakko

Aikuiset (mukaan lukien iäkkäät potilaat)

Suositeltu annos on 50 mg kerran vuorokaudessa.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus pediatriisilla potilailla

Detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsiville 3 – < 18 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille voidaan antaa Betmiga-depottabletteja tai Betmiga rakeita depotoraalisuspensiota varten potilaan painosta riippuen. Depottabletteja voidaan antaa vähintään 35 kg painaville potilaille; rakeita depotoraalisuspensiota varten suositellaan alle 35 kg painaville potilaille. Potilailla, jotka saavat 6 ml

oraalisuspensiota, annos voidaan vaihtaa 25 mg:n tablettiin ja potilailla, jotka saavat 10 ml oraalisuspensiota, annos voidaan vaihtaa 50 mg:n tablettiin.

Betmiga-depottablettien suositeltu aloitusannos on 25 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa. Tarvittaessa annos voidaan suurentaa enimmäisannokseen 50 mg kerran vuorokaudessa ruoan kanssa 4–8 viikon jälkeen. Pitkäaikaishoidossa hoidon jatkamisen tarve ja mahdollinen annoksen muuttamisen tarve on arvioitava säännöllisesti vähintään vuosittain tai tarvittaessa useamminkin.

Unohtunut annos

Potilasta on ohjeistettava ottamaan unohtunut annos, paitsi jos sen unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia. Jos annoksen unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, unohtunut annos voidaan jättää ottamatta, ja potilaan tulee ottaa seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Betmiga-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m²), hemodialyysiä tarvitsevilla potilailla tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla, eikä sitä siksi suositella käytettäväksi näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Seuraavassa taulukossa ovat vuorokausiannoksia koskevat suositukset yliaktiivisesta virtsarakosta (OAB) kärsiville aikuisille potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Taulukko 1: Vuorokausiannoksia koskevat suositukset yliaktiivisesta virtsarakosta (OAB) kärsiville aikuisille potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Parametri	Luokitus	Annos (mg)
Munuaisten vajaatoiminta ⁽¹⁾	Lievä/kohtalainen*	50
	Vaikea**	25
	Loppuvaiheen munuaissairaus	Ei suositella
Maksan vajaatoiminta ⁽²⁾	Lievä*	50
	Kohtalainen**	25
	Vaikea	Ei suositella

1. Lievä/kohtalainen: eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²; vaikea: eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²; loppuvaiheen munuaissairaus: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

2. Lievä: Child-Pugh-luokka A; kohtalainen: Child-Pugh-luokka B; vaikea: Child-Pugh-luokka C.

* Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa tai lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä, suositeltu annos on enintään 25 mg.

** Ei suositella käytettäväksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä.

Seuraavassa taulukossa ovat vuorokausiannoksia koskevat suositukset detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsiville 3 – < 18 vuoden ikäisille pediatriksille potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja jotka painavat vähintään 35 kg (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Taulukko 2: Vuorokausiannoksia koskevat suositukset detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta (NDO) kärsiville 3 – < 18 vuoden ikäisille pediatriisille potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja jotka painavat vähintään 35 kg

Parametri	Luokitus	Aloitusannos (mg)	Enimmäisannos (mg)
Munuaisten vajaatoiminta ⁽¹⁾	Lievä/kohtalainen*	25	50
	Vaikea**	25	25
	Loppuvaiheen munuaissairaus	Ei suositella	
Maksan vajaatoiminta ⁽²⁾	Lievä*	25	50
	Kohtalainen**	25	25
	Vaikea	Ei suositella	

1. Lievä/kohtalainen: eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²; vaikea: eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²; loppuvaiheen munuaissairaus: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.
 2. Lievä: Child-Pugh-luokka A; kohtalainen: Child-Pugh-luokka B; vaikea: Child-Pugh-luokka C.
- * Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa tai lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä, suositeltu annos on enintään aloitusannos.
- ** Ei suositella käytettäväksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä.

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella.

Pediatriiset potilaat

Yliaktiivinen virtsarakko

Mirabegronin turvallisuutta ja tehoa yliaktiivisesta virtsarakosta kärsivien alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus

Mirabegronin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Yliaktiivinen virtsarakko aikuisilla

Tabletti otetaan nesteen kanssa. Tabletti pitää niellä kokonaisuutena, eikä sitä saa pureskella, jakaa eikä murskata. Se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus pediatriisilla potilailla

Tabletti otetaan nesteen kanssa. Tabletti pitää niellä kokonaisuutena, eikä sitä saa pureskella, jakaa eikä murskata. Se otetaan ruoan kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea kontrolloimaton verenpainetauti, jonka määritelmänä on systolinen verenpaine ≥ 180 mmHg ja/tai diastolinen verenpaine ≥ 110 mmHg.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

Betmiga-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), tai hemodialyysiä tarvitsevilla potilailla, eikä sitä siksi suositella käytettäväksi

tälle potilasryhmälle. Tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastavista potilaista on niukasti; farmakokineettisen tutkimuksen perusteella (ks. kohta 5.2) tälle potilasryhmälle suositellaan annosta 25 mg kerran vuorokaudessa. Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Betmiga-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), eikä sitä siksi suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle. Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Hypertensio

Yliaktiivinen virtsarakko aikuisilla

Mirabegroni voi nostaa verenpainetta. Verenpaine tulisi mitata mirabegronihoidon alussa ja ajoittain hoidon aikana, etenkin verenpainepotilailla.

Tietoja asteen 2 hypertensiota (systolinen verenpaine $\geq$ 160 mmHg tai diastolinen verenpaine $\geq$ 100 mmHg) sairastavista potilaista on niukasti.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus pediatriisilla potilailla

Mirabegroni voi nostaa verenpainetta pediatriisilla potilailla. Verenpaineen nousu voi olla voimakkaampaa lapsilla (3 – < 12 vuoden ikäisillä) kuin nuorilla (12 – < 18 vuoden ikäisillä). Verenpaine tulisi mitata mirabegronihoidon alussa ja ajoittain hoidon aikana.

Potilaat, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen QT-ajan pidentyminen

Terapeuttisia annoksia käytettäessä Betmiga-valmisteen ei ole todettu aiheuttavan kliinisesti merkitsevää QT-ajan pidentymistä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Koska näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut mukana potilaita, joilla tiedetään esiintyneen QT-ajan pidentymistä, tai potilaita, joiden käyttämien lääkevalmisteiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, mirabegronin vaikutuksia näihin potilaisiin ei tiedetä. Mirabegronin määräämisessä näille potilaille tulee noudattaa varovaisuutta.

Potilaat, joilla on virtsarakon ulosvirtauseste ja potilaat, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon

Virtsaretentiota (virtsaumpea) on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa mirabegronia käyttävillä potilailla, joilla on virtsarakon ulosvirtauseste ja potilailla, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon. Kontrolloitu kliininen turvallisuustutkimus tehtiin potilailla, joilla oli virtsarakon ulosvirtauseste. Betmigalla hoidetuilla potilailla ei havaittu lisääntyneitä virtsaretentioita. Tästä huolimatta Betmigaa tulee määrätä varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä virtsarakon ulosvirtauseste. Varovaisuutta tulee noudattaa myös määrättäessä Betmigaa potilaille, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tiedot

Mirabegronin kuljetus ja metaboloituminen tapahtuvat useiden eri reittien kautta. Mirabegroni on sytokromi P450-3A4:n (CYP3A4), CYP2D6:n, butyrylikoliiniesteraasin, uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT), effluksikuljetin P-glykoproteiinin (P-gp) ja orgaanisten kationi-influksikuljettimien (OCT) OCT1:n, OCT2:n ja OCT3:n substraatti. Kun mirabegronia tutkittiin käyttämällä ihmisen maksan mikrosomeja ja rekombinantteja ihmisen CYP-

entsyymejä, ilmeni, että mirabegroni on kohtalaisen voimakas ja ajasta riippuvainen CYP2D6:n estäjä ja heikko CYP3A:n estäjä. Mirabegroni esti P-gp-välitteistä lääkkeiden kuljetusta suurilla pitoisuuksilla.

In vivo -tiedot

Lääkkeiden keskinäiset yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden vaikutusta mirabegronin farmakokinetiikkaan sekä mirabegronin vaikutusta muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan tutkittiin kerta- ja moniannostutkimuksissa. Useimpia lääkkeiden keskinäisiä yhteisvaikutuksia tutkittiin käyttämällä 100 mg:n mirabegroniannosta, joka annettiin kontrolloidusti imeytyvinä tabletteina suun kautta. Mirabegronin yhteisvaikutuksia metoprololin ja metformiinin kanssa selvittäneissä tutkimuksissa käytettiin 160 mg:n annosta heti vapautuvaa mirabegronia.

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia mirabegronin ja sellaisten lääkevalmisteiden kesken, jotka estävät tai indusoivat jotakin CYP-isoentsyymiä tai ovat jonkin CYP-isoentsyymin tai kuljettajan substraatteja, ei odoteta ilmenevän lukuun ottamatta mirabegronin estovaikutusta CYP2D6-substraattien metaboliaan.

Entsyymi-inhibiittorien vaikutus

Mirabegronipitoisuus (AUC) suureni 1,8-kertaiseksi terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat CYP3A:n/P-gp:n vahvaa estäjää ketokonatsolia. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun Betmiga-valmistetta annetaan yhdessä CYP3A:n ja/tai P-gp:n estäjien kanssa. Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²) tai lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ja jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä, kuten itrakonatsolia, ketokonatsolia, ritonaviiria ja klaritromysiiniä, suositeltu annos on kuitenkin 25 mg kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2). Betmiga-valmistetta ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastaville potilaille eikä kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Entsyymi-induktorien vaikutus

Aineet, jotka indusoivat CYP3A:ta tai P-gp:tä, vähentävät mirabegronin pitoisuuksia plasmassa. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa käytettäessä rifampisiinia tai muita CYP3A- tai P-gp-induktoreita terapeuttisina annoksina.

CYP2D6-polymorfismin vaikutus

CYP2D6:n geneettinen polymorfismi vaikuttaa minimaalisesti plasman keskimääräiseen altistumiseen mirabegronille (ks. kohta 5.2). Mirabegronin yhteisvaikutuksia tunnettujen CYP2D6:n estäjien kanssa ei odoteta esiintyvän, eikä niitä tutkittu. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan CYP2D6:n estäjien kanssa, eikä potilaille, jotka ovat CYP2D6:n hitaita metaboloijia.

Mirabegronin vaikutus CYP2D6-substraatteihin

Terveillä vapaaehtoisilla mirabegronin estovaikutus CYP2D6:een on kohtalainen, ja CYP2D6:n toiminta palautuu ennalleen 15 vuorokauden kuluessa mirabegronin käytön lopettamisen jälkeen. Toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut annokset heti vapautuvaa mirabegronia suurensivat kerta-annoksena annetun metoprololin C_{max}-arvoa 90 % ja AUC-arvoa 229 %. Toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut mirabegroniannokset suurensivat kerta-annoksena annetun desipramiinin C_{max}-arvoa 79 % ja AUC-arvoa 241 %.

Varovaisuuteen on syytä, jos mirabegronia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja jotka metaboloituvat merkittävästi CYP2D6:n välityksellä, kuten tioridatsiinin, ryhmän 1C rytmihäiriölääkkeiden (esimerkiksi flekainidin, propafenonin) ja trisyklisten masennuslääkkeiden (esimerkiksi imipramiinin, desipramiinin) kanssa. Varovaisuuteen on syytä myös silloin, kun mirabegronia annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP2D6-substraattien kanssa, joiden annos titrataan yksilöllisesti.

Mirabegronin vaikutus kuljettimiin

Mirabegroni on heikko P-gp:n estäjä. Mirabegroni suurensi P-gp:n substraatin, digoksiinin, C_{max} - ja AUC-arvoja 29 % ja 27 % terveillä vapaaehtoisilla. Potilaille, jotka aloittavat mirabegronin käytön yhdessä digoksiinin kanssa, tulisi aluksi määrätä digoksiinin pienin annos. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava ja digoksiiniannos on titrattava niiden perusteella halutun kliinisen vaikutuksen saamiseksi. Mirabegronin aiheuttama P-gp:n toiminnan mahdollinen estyminen tulee ottaa huomioon, kun Betmiga yhdistetään herkkiin P-gp:n substraatteihin, kuten dabigatraaniin.

Muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu annettaessa samanaikaisesti mirabegronia sekä terapeuttisina annoksina solifenasiinia, tamsulosiinia, varfariinia, metformiinia tai etinyyliestradiolia ja levonorgestreeliä sisältävää oraalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Annosten muuttamista ei suositella.

Mirabegronipitoisuuden lisääntyminen lääkkeiden keskinäisten yhteisvaikutusten vuoksi saattaa liittyä sykkeen nousuun.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Betmiga-lääkevalmisteen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Raskaus

Mirabegronin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Betmiga-lääkevalmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Mirabegroni erittyy jyrtsijöiden maitoon ja siksi sitä oletetaan olevan ihmisen rintamaidossa (ks. kohta 5.3). Mirabegronin vaikutusta maidon tuotantoon ihmisillä, sen esiintymistä ihmisen rintamaidossa tai sen vaikutuksia imetettävään lapseen arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

Betmiga-lääkevalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Mirabegronilla ei ollut hoitoon liittyviä vaikutuksia eläinten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Mirabegronin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole varmistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Betmiga-lääkevalmisteele ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Betmigan turvallisuutta arvioitiin 8 433:lla yliaktiivisesta rakosta kärsivällä aikuisella potilaalla, joista 5 648 sai vähintään yhden annoksen mirabegronia vaiheen 2/3 kliinisessä ohjelmassa, ja 622 potilasta sai Betmigaa vähintään 1 vuoden ajan (365 päivää). Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3

kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 88 % potilaista oli mukana mirabegronihoidon loppuun saakka, ja 4 % potilaista keskeytti haattatapahtumien vuoksi. Useimmat haattavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Yleisimpiä haattavaikutuksia, joita raportoitiin 50 mg Betmigaa saaneilla aikuisilla potilailla kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, ovat takykardia ja virtsatieinfektiot. Takykardian yleisyys oli 1,2 % potilailla, jotka saivat 50 mg Betmigaa. Takykardian vuoksi hoidon keskeytti 0,1 % potilaista, jotka saivat 50 mg Betmigaa. Virtsatieinfektioiden yleisyys oli 2,9 % potilailla, jotka saivat 50 mg Betmigaa. Kukaan 50 mg Betmigaa saaneista potilaista ei keskeyttänyt hoitoa virtsatieinfektioiden vuoksi. Vakaviin haattavaikutuksiin kuului eteisvärinä (0,2 %).

Haattavaikutukset, joita havaittiin 1 vuoden pituisessa (pitkän aikavälin) vaikuttavalla aineella (muskariiniantagonisti) kontrolloidussa tutkimuksessa, olivat tyypiltään ja vaikeusasteeltaan samanlaisia kuin kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Taulukkomuotoinen luettelo haattavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on lueteltu mirabegronin käyttöön liittyvät haattavaikutukset, jotka todettiin kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa yliaktiivisesta virtsarakosta kärsivillä aikuisilla.

Haattavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haattavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haattavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA- elinjärjestelmä- luokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvina- nen	Hyvin harvina- nen	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Virtsatieinfektio	Emätintulehdus Kystiitti			
Psyykkiset häiriöt					Unettomuus* Sekavuustila*
Hermosto	Päänsärky* Heitehuimaus*				
Silmät			Silmä- luomien turvotus		
Sydän	Takykardia	Sydämentykytys Eteisvärinä			
Verisuonisto				Hyperten- siivinen kriisi*	
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi* Ummetus* Ripuli*	Dyspepsia Gastriitti	Huulten turvotus		
Maksa ja sappi		Kohonnut GGT- arvo Kohonnut ASAT- arvo Kohonnut ALAT- arvo			
Iho ja ihonalainen kudos		Nokkosihottuma Ihottuma Makulaarinen ihottuma Papulaarinen ihottuma Kutina	Leukosyto- klastinen vaskuliitti Purppura Angioedeem a*		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelten turvotus			
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaumpi*		
Sukupuolielimet ja rinnat		Vulvovaginaalinen kutina			
Tutkimukset		Kohonnut verenpaine			

* havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Pediatriset potilaat

Mirabegronitablettien ja -oraalisuspension turvallisuutta arvioitiin 86:lla detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivällä, 3 – < 18 vuoden ikäisellä pediatrisella potilaalla 52 viikkoa kestäneessä avoimessa, lähtötasokontrolloidussa annostitus- ja monikeskustutkimuksessa. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita havaittiin pediatrisilla potilailla, olivat virtsatieinfektio, ummetus ja pahoinvointi.

Detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriisilla potilailla ei raportoitu vaikeita haittavaikutuksia.

Mirabegronitablettien ja -oraalisuspension turvallisuutta arvioitiin 26:lla 5–< 18 vuoden ikäisellä pediatriisella potilaalla, joilla oli yliaktiivinen virtsarakko. Tutkimus oli 12 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, rinnakkaisryhmiä ja peräkkäisiä annoksen muutoksia hyödyntävä lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita havaittiin pediatriisilla potilailla, olivat nenänielutulehdus, väsymys ja mielialan vaihtelu.

Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Mirabegronia on annettu terveille aikuisille vapaaehtoisille enintään 400 mg:n kerta-annoksina. Tällä annostuksella raportoituja haittavaikutuksia olivat sydämentykytykset (yhellä tutkittavalla kuudesta) ja sykkeen nousu niin, että se ylitti 100 lyöntiä minuutissa (kolmella tutkittavalla kuudesta). Toistuvat, enintään 300 mg:n mirabegroniannokset kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan osoittivat sykkeen ja systolisen verenpaineen nousevan, kun valmistetta annettiin terveille aikuisille vapaaehtoisille.

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Yliannostustapauksissa sykkeen, verenpaineen ja EKG:n seuranta on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, tihtyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BD12.

Vaikutusmekanismi

Mirabegroni on tehokas ja selektiivinen beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti. Mirabegronin osoitettiin relaxoivan virtsarakon sileää lihasta rotan ja ihmisen eristetyssä kudoksessa, lisäävän syklistä adenosinimonofosfaatin (cAMP) pitoisuuksia rotan virtsarakon kudoksessa ja sillä osoitettiin olevan virtsarakkoa relaxoiva vaikutus rotan virtsarakon toimintamalleissa. Mirabegroni lisäsi keskimääräistä virtsamäärää virtsaamiskertaa kohti ja vähensi ilman virtsaamista ilmenneiden supistelujen tiheyttä vaikuttamatta virtsaamisen paineeseen tai jäännösvirtsan rakon yliaktiivisuuden rottamalleissa. Apinamallissa mirabegronin osoitettiin vähentävän virtsaamistiheyttä. Nämä tulokset osoittavat, että mirabegroni parantaa virtsan varastointitoimintaa stimuloimalla rakon beeta-3-adrenergisiä reseptoreja.

Virtsan varastointivaiheen aikana virtsan kertyessä rakkoon vallitsevana on sympaattisen hermoston stimulaatio. Noradrenaliinia vapautuu hermopäätteistä, mikä johtaa ensisijaisesti beeta-adrenergisten reseptorien aktivoitumiseen rakon lihaksistossa ja näin ollen rakon sileiden lihasten relaxaatioon. Virtsamisvaiheen aikana rakkoo hallitsee pääasiassa parasympaattinen hermosto. Asettylikoliini, jota vapautuu lantion alueen hermopäätteistä, stimuloi kolinergisia M2- ja M3-reseptoreja ja käynnistää rakon supistelun. M2-reitin aktivoituminen myös estää beeta-3-adrenergisten reseptorien aiheuttamat nousut cAMP-pitoisuudessa. Siksi beeta-3-adrenergisten reseptorien stimulaation ei pitäisi häiritä virtsaamisprosessia. Tämä vahvistettiin rotilla, joilla oli osittainen virtsanjohtimen tukkeuma. Mirabegroni vähensi ilman virtsaamista ilmenneiden supistelujen tiheyttä vaikuttamatta virtsamäärään virtsaamiskertaa kohti, virtsaamisen paineeseen tai jäännösvirtsan määrään.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Urodynamicikka

Kun Betmigaa annettiin 50 mg:n ja 100 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan miehille, joilla oli alempien virtsateiden oireita (LUTS) ja rakon ulosvirtauskanavan ahtauma (BOO), vaikutuksia kystometriaparametreihin ei ilmennyt, ja valmiste oli turvallinen ja hyvin siedetty. Mirabegronin vaikutuksia enimmäisvirtaamaan ja detrusorin paineeseen enimmäisvirtaaman aikana arvioitiin tässä urodynaamisessa tutkimuksessa, johon osallistui 200 miespuolista LUTS- ja BOO-potilasta. Mirabegronin 50 mg:n ja 100 mg:n annos kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan ei vaikuttanut haitallisesti enimmäisvirtaamaan eikä detrusorin paineeseen enimmäisvirtaaman aikana. Tässä tutkimuksessa mukautettu keskimääräinen (keskivirhe) muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen virtsaamisen jälkeisessä jäännösvirtsan määrässä (ml) oli miespuolisilla LUTS-/BOO-potilailla 0,55 (10,702), 17,89 (10,190) ja 30,77 (10,598) hoitoryhmissä, jotka saivat lumelääkettä, 50 mg mirabegronia ja 100 mg mirabegronia.

Vaikutus QT-aikaan

Betmigan 50 mg:n tai 100 mg:n annokset eivät vaikuttaneet yksilöllisesti sykkeen mukaan korjattuun QT-aikaan (QTcI-aikaan), kun arviointi tehtiin joko sukupuolen tai koko ryhmän perusteella.

Perusteellisessa QT-tutkimuksessa (TQT) (n = 164 tervettä miespuolista ja n = 153 tervettä naispuolista vapaaehtoista, joiden keskimääräinen ikä oli 33 vuotta) arvioitiin toistuvasti suun kautta annetun mirabegronin käyttöaiheen mukaisen annoksen (50 mg kerran vuorokaudessa) ja kahden supratherapeuttisen annoksen (100 ja 200 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta QTcI-aikaan. Supratherapeuttiset annokset ovat vastaavasti noin 2,6- ja 6,5-kertaiset hoitoannoksen altistukseen verrattuna. Moksifloksasiinin 400 mg:n kerta-annosta käytettiin positiivisena kontrollina. Kukin mirabegronin ja moksifloksasiinin annostaso arvioitiin erillisissä hoitoryhmissä, joihin jokaiseen sisältyi lumekontrolli (rinnakkainen vaihtovuoroinen asetelma). Mirabegronia 50 mg ja 100 mg saaneilla miehillä ja naisilla yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja ei ylittänyt 10 ms missään aikapisteessä suurimman aikaan sidotun keskimääräisen eron osalta lumelääkkeeseen verrattuna QTcI-ajassa. Naisilla, jotka saivat 50 mg:n annoksen mirabegronia, keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna QTcI-ajassa 5 tuntia annoksen jälkeen oli 3,67 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 5,72 ms). Miehillä ero oli 2,89 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 4,90 ms). Mirabegronin 200 mg:n annoksella QTcI-aika ei ylittänyt 10 ms missään aikapisteessä miehillä, kun taas naisilla yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja ylitti 10 ms välillä 0,5–6 tuntia ja suurin ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 5 tunnin kohdalla, jossa keskimääräinen vaikutus oli 10,42 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 13,44 ms). QTcF- ja QTcIf-tulokset vastasivat QTcI-tuloksia.

Tässä TQT-tutkimuksessa mirabegroni suurensi sykettä EKG:ssä annoksesta riippuvaisella tavalla tutkitulla annosvälillä 50–200 mg. Suurin keskimääräinen ero sykkeessä lumelääkkeeseen verrattuna oli 6,7 lyönnistä/min (50 mg mirabegronia) 17,3 lyöntiin/min (200 mg mirabegronia) terveillä tutkittavilla.

Vaikutukset sykkeeseen ja verenpaineeseen yliaktiivisesta rakosta kärsivillä aikuisilla potilailla

Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin, että 50 mg Betmigaa kerran vuorokaudessa saaneilla yliaktiivisesta rakosta kärsivillä potilailla (keskimääräinen ikä 59 vuotta) keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna suureni sykkeen osalta 1 lyöntiä/min ja systolisen verenpaineen / diastolisen verenpaineen osalta enintään noin 1 mmHg. Muutokset sykkeessä ja verenpaineessa korjautuvat, kun hoito lopetetaan.

Vaikutukset verenpaineeseen detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriisilla potilailla

Mirabegroni voi nostaa verenpainetta pediatriisilla potilailla. Verenpaineen nousu voi olla voimakkaampaa lapsilla (3 – < 12 vuoden ikäisillä) kuin nuorilla (12 – < 18 vuoden ikäisillä). Verenpaine tulisi mitata mirabegronihoidon alussa ja ajoittain hoidon aikana.

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen

Mirabegroniannos 100 mg kerran vuorokaudessa ei nostanut silmänsisäistä painetta terveillä aikuisilla tutkittavilla 56 vuorokauden hoidon jälkeen. Vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa arvioitiin Betmigan vaikutusta 310 terveen tutkittavan silmänsisäiseen paineeseen käyttämällä Goldmannin applanatiotonometria, 100 mg:n annos mirabegronia oli samanveroinen lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman osalta (keskimääräinen muutos tutkittavan keskimääräisessä silmänsisäisessä paineessa lähtötasosta päivään 56); 100 mg:n mirabegroniannoksen ja lumelääkkeen välisen hoitoeron kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja oli 0,3 mmHg.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yliaktiivinen virtsarakko aikuisilla potilailla

Mirabegronin tehoa hoidettaessa yliaktiivista rakkoa, jonka oireita olivat äkillinen ja tihentynyt virtsaamistarve ja johon liittyi tai ei liittynyt inkontinenssia, arvioitiin kolmessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui naispuolisia (72 %) ja miespuolisia (28 %) potilaita, joiden keskimääräinen ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli 18–95 vuotta). Tutkimusryhmässä noin 48 % potilaista ei ollut saanut aiemmin antimuskariinihoitoa, ja noin 52 % potilaista oli saanut antimuskariinilääkettä. Yhdessä tutkimuksessa 495 potilasta sai vaikuttavaa kontrollivalmistetta (tolterodiinia hitaasti vapautuvassa muodossa).

Yhdistetyt ensisijaiset päätetapahtumat olivat (1) 24 tunnin aikana ilmenneiden inkontinenssitapahtumien keskimääräisessä määrässä tapahtunut muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen ja (2) 24 tunnin aikana virtsaamiskertojen keskimääräisessä määrässä 3 vuorokauden virtsaamispäiväkirjan perusteella tapahtunut muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen. Mirabegronilla todettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat parannukset lumelääkkeeseen verrattuna sekä ensisijaisten yhdistettyjen että toissijaisten päätetapahtumien osalta (ks. taulukot 3 ja 4).

Taulukko 3: Yhdistettyjen tutkimusten yhdistetyt ensisijaiset ja valikoidut toissijaiset tehon päätetapahtumat hoidon päättyessä aikuisilla

Parametri	Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074)	
	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg
Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (yhdistetty ensisijainen)		
n	878	862
Keskimääräinen lähtötaso	2,73	2,71
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,10	-1,49
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-arvo	--	< 0,001‡
Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) (yhdistetty ensisijainen)		
n	1 328	1 324
Keskimääräinen lähtötaso	11,58	11,70
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,20	-1,75
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-arvo	--	< 0,001‡
Keskimääräinen virtsamäärä (ml) virtsaamiskertaa kohti (FAS) (toissijainen)		
n	1 328	1 322
Keskimääräinen lähtötaso	159,2	159,0
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	9,4	21,4
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-arvo	--	< 0,001‡
Keskimääräinen virtsaamispakon taso (FAS) (toissijainen)		
n	1 325	1 323
Keskimääräinen lähtötaso	2,39	2,42
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,15	-0,26
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-arvo	--	< 0,001‡
Pakkoinkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (toissijainen)		
n	858	834
Keskimääräinen lähtötaso	2,42	2,42
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,98	-1,38
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-arvo	--	< 0,001‡
Sellaisten tapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana, joihin liittyi tason 3 tai 4 virtsaamispakko (FAS) (toissijainen)		
n	1 324	1 320
Keskimääräinen lähtötaso	5,61	5,80
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,29	-1,93
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-arvo	--	< 0,001‡
Hoitotyytyväisyys – VAS-asteikko (FAS) (toissijainen)		
n	1 195	1 189
Keskimääräinen lähtötaso	4,87	4,82
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	1,25	2,01
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-arvo	--	< 0,001‡

Yhdistettyihin tutkimuksiin kuuluivat tutkimukset 046 (Eurooppa/Australia), 047 (Pohjois-Amerikka [NA]) ja 074 (Eurooppa/NA).

* Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen ja tutkimuksen mukaan.

† Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 ilman kertaisuuden mukautusta.

‡ Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

LV: Luottamusväli

Taulukko 4: Tutkimusten 046, 047 ja 074 yhdistetyt ensisijaiset ja valikoidut toissijaiset tehon päätetapahtumat aikuisilla

Parametri	Tutkimus 046			Tutkimus 047		Tutkimus 074	
	Lume-lääke	Mira-begroni 50 mg	Tolterodiini ER 4 mg	Lume-lääke	Mira-begroni 50 mg	Lume-lääke	Mira-begroni 50 mg
Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (yhdistetty ensisijainen)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Keskimääräinen lähtötaso	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 %:n luottamusväli	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-arvo	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) (yhdistetty ensisijainen)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Keskimääräinen lähtötaso	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 %:n luottamusväli	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-arvo	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Keskimääräinen virtsamäärä (ml) virtsaamiskertaa kohti (FAS) (toissijainen)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Keskimääräinen lähtötaso	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7

Parametri	Tutkimus 046			Tutkimus 047		Tutkimus 074	
	Lume- lääke	Mira- begroni 50 mg	Tolterodiin i ER 4 mg	Lume- lääke	Mira- begroni 50 mg	Lume- lääke	Mira- begroni 50 mg
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 %:n luottamusväli	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-arvo	--	< 0,001‡	< 0,001‡	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Keskimääräinen virtsaamispakon taso (FAS) (toissijainen)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Keskimääräinen lähtötaso	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 %:n luottamusväli	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-arvo	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Pakkoinkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (toissijainen)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Keskimääräinen lähtötaso	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 %:n luottamusväli	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-arvo	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Sellaisten tapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana, joihin liittyi tason 3 tai 4 virtsaamispakko (FAS) (toissijainen)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Keskimääräinen lähtötaso	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 %:n luottamusväli	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-arvo	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Hoitotyytyväisyys – VAS-asteikko (FAS) (toissijainen)							

Parametri	Tutkimus 046			Tutkimus 047		Tutkimus 074	
	Lume-lääke	Mira-begroni 50 mg	Tolterodiini ER 4 mg	Lume-lääke	Mira-begroni 50 mg	Lume-lääke	Mira-begroni 50 mg
n	428	414	425	390	387	377	388
Keskimääräinen lähtötaso	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 %:n luottamusväli	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-arvo	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen ja maantieteellisen alueen mukaan.

† Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 ilman kertaisuuden mukautusta.

‡ Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

§ Ei tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

Betmiga 50 mg kerran vuorokaudessa oli tehokas ensimmäisessä mitatussa aikapisteessä (viikko 4) ja teho säilyi koko 12 viikkoa kestäneen hoitojakson ajan. Satunnaistettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu pitkä aikavälin tutkimus osoitti, että teho säilyi koko yhden vuoden pituisen hoitojakson ajan.

Subjektiiivinen paraneminen terveyteen liittyvän elämänlaadun mittauksissa

Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa yliaktiivisen rakon oireiden hoito kerran vuorokaudessa annetulla mirabegronilla paransi lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi seuraavia terveyteen liittyvän elämänlaadun mittareita: hoitotyytyväisyys ja oireiden aiheuttama haitta.

Teho potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tai eivät ole saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa

Teho osoitettiin potilailla, jotka olivat tai eivät olleet aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa. Lisäksi mirabegroni osoittautui tehokkaaksi potilailla, jotka olivat aiemmin keskeyttäneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoidon sen riittämättömän tehon vuoksi (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: Yhdistetyt ensisijaiset tehon päätetapahtumat aikuisilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa

Parametri	Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074)		Tutkimus 046		
	Lume- lääke	Mira- begroni 50 mg	Lume- lääke	Mira- begroni 50 mg	Tolterodiini ER 4 mg
Potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa					
Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Keskimääräinen lähtötaso	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 %:n luottamusväli	--	(-0,81, - 0,33)	--	(-0,90, - 0,06)	(-0,52, 0,32)
Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Keskimääräinen lähtötaso	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 %:n luottamusväli	--	(-1,01, - 0,47)	--	(-1,12, - 0,25)	(-0,64, 0,23)
Yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa aiemmin saaneet potilaat, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi					
Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Keskimääräinen lähtötaso	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 %:n luottamusväli	--	(-1,01, - 0,38)	--	(-1,32, - 0,19)	(-0,63, 0,50)
Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Keskimääräinen lähtötaso	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 %:n luottamusväli	--	(-0,99, - 0,36)	--	(-1,15, - 0,04)	(-0,64, 0,47)

Yhdistettyihin tutkimuksiin kuuluivat 046 (Eurooppa/Australia), 047 (Pohjois-Amerikka [NA]) ja 074 (Eurooppa/NA).

* Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen, tutkimuksen, aliryhmän ja hoidon interaktion mukaisen aliryhmän mukaan yhdistettyjä tutkimuksia varten sekä pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen, maantieteellisen alueen, aliryhmän ja hoidon interaktion mukaisen aliryhmän mukaan tutkimusta 046 varten.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus pediatriisilla potilailla

Mirabegronitablettien ja -oraalisuspension tehoa detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivien pediatristen potilaiden hoidossa arvioitiin 52 viikkoa kestäneessä avoimessa, lähtötasokontrolloidussa annostitus- ja monikeskustutkimuksessa. Potilailla oli diagnosoitu detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus, johon liittyi tahattomia detrusorin supistuksia ja detrusorin paineen nousua > 15 cm H₂O, ja heillä oli käytössä puhdas toistokatketrointi (CIC). Potilaat, joiden paino oli ≥ 35 kg, saivat tabletteja, ja potilaat, joiden paino oli < 35 kg (tai ≥ 35 kg, mutta jotka eivät sietäneet tabletteja), saivat oraalisuspensiota. Kaikki potilaat saivat mirabegronia suun kautta ruoan kanssa kerran vuorokaudessa. Aloitusannos oli yksi 25 mg:n tabletti tai 3–6 ml oraalisuspensiota (potilaan painosta riippuen). Tämä annos suurennettiin yhteen 50 mg:n tablettiin tai 6–11 ml:aan oraalisuspensiota (painosta riippuen). Annoksen titrausjakso kesti pisimmillään 8 viikkoa, minkä jälkeen annos pidettiin samalla tasolla vähintään 52 viikon ajan.

Mirabegronia annettiin yhteensä 86 potilaalle, joiden ikä oli 3 – < 18 vuotta. Näistä potilaista 71 sai hoitoa viikon 24 loppuun asti ja 70 sai hoitoa 52 viikon ajan. Yhteensä 68 potilaasta saatiin tehon arviointiin kelpaavia urodynaamisia mittaustuloksia. Tutkimuspopulaatio koostui 39 (45,3 %) pojasta ja 47 (54,7 %) tytöstä. Tässä tutkimuspopulaatiossa optimoitu ylläpitoannos oli enimmäisannos 94 %:lla potilaista ja aloitusannos 6 %:lla potilaista.

Yleisimpiä (yli 10 %:lla kaikista potilaista) detrusorin neurogeeniseen yliaktiivisuuteen liittyviä perussairauksia, joita todettiin tutkimukseen osallistuneilla lapsilla ja nuorilla, olivat synnynnäinen keskushermoston poikkeavuus (54,5 %:lla ja 48,4 %:lla), meningomyelosee (27,3 %:lla ja 19,4 %:lla) sekä selkärankahalkio (10,9 %:lla ja 12,9 %:lla). Nuorista 12,9 %:lla oli selkäydinvamma.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli suurimman kystometrisen kapasiteetin (MCC) muutos lähtötasosta 24 viikkoa kestäneen mirabegronihoidon jälkeen. MCC-arvon paranemista havaittiin kaikissa potilasryhmissä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Ensisijainen tehon päätetapahtuma detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriisilla potilailla

Parametri	Lapset, joiden ikä oli 3 – < 12 vuotta (N = 43)* Keskiarvo (keskihajonta)	Nuoret, joiden ikä oli 12 – < 18 vuotta (N = 25)* Keskiarvo (keskihajonta)
Suurin kystometrisen kapasiteetti (ml)		
Lähtötaso	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Viikko 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Muutos lähtötasosta	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 %:n luottamusväli	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

* N on niiden potilaiden lukumäärä, jotka ottivat vähintään yhden annoksen ja joilta saatiin kelvolliset MCC-arvot lähtötasolla ja viikolla 24.

Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat seuraavien muutokset lähtötasosta: virtsarakon toiminta, yliaktiivisen detrusorin supistusten lukumäärä, detrusorin paine virtsarakon täyttymisen loppuvaiheessa, virtsarakon virtsamäärä ennen ensimmäistä detrusorin supistusta, katetroidun virtsan enimmäismäärä vuorokaudessa sekä virtsankarkailutapahtumien lukumäärä vuorokaudessa 24 viikkoa kestäneen mirabegronihoidon jälkeen (ks. taulukko 7),

Taulukko 7: Toissijaiset tehon päätetapahtumat detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriisilla potilailla

Parametri	Lapset, joiden ikä oli 3 – < 12 vuotta (N = 43)* Keskiarvo (keskihajonta)	Nuoret, joiden ikä oli 12 – < 18 vuotta (N = 25)* Keskiarvo (keskihajonta)
Virtsarakon toiminta (ml/cm H₂O)†		
Lähtötaso	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Viikko 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Muutos lähtötasosta	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 %:n luottamusväli	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)
Yliaktiivisen detrusorin supistusten lukumäärä (> 15 cm H₂O)†		
Lähtötaso	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Viikko 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Muutos lähtötasosta	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 %:n luottamusväli	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
Detrusorin paine (cm H₂O) virtsarakon täyttymisen loppuvaiheessa†		
Lähtötaso	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Viikko 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Muutos lähtötasosta	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 %:n luottamusväli	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)
Virtsarakon virtsamäärä ennen ensimmäistä detrusorin supistusta (> 15 cm H₂O)†		
Lähtötaso	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Viikko 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Muutos lähtötasosta	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 %:n luottamusväli	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
Katetroidun virtsan enimmäismäärä vuorokaudessa (ml)†		
Lähtötaso	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Viikko 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Muutos lähtötasosta	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 %:n luottamusväli	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
Virtsankarkailutapahtumien lukumäärä vuorokaudessa†		
Lähtötaso	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Viikko 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Muutos lähtötasosta	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 %:n luottamusväli	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

* N on niiden potilaiden lukumäärä, jotka ottivat vähintään yhden annoksen ja joilta saatiin kelvolliset MCC-arvot lähtötasolla ja viikolla 24.

† Niiden potilaiden (lasten/nuorten) lukumäärä, joista oli saatavilla sekä lähtötason että viikon 24 tietoja; virtsarakon toiminta: n = 33/21; yliaktiivisen detrusorin supistusten lukumäärä: n = 36/22; detrusorin paine virtsarakon täyttymisen loppuvaiheessa: n = 36/22; virtsarakon virtsamäärä ennen ensimmäistä detrusorin supistusta: n = 38/24; katetroidun virtsan enimmäismäärä vuorokaudessa: n = 41/23; virtsankarkailutapahtumien lukumäärä vuorokaudessa: n = 26/21.

Potilaan tai lääkärin kyselylomakkeella raportoitavia päätetapahtumia olivat hyväksyttävyyden ja seuraavien muutos lähtötasosta: lasten inkontinenssikysely (Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q), potilaan yleisarvio vaikeusasteesta (Patient Global Impression of Severity Scale, PGI-S) ja lääkärin yleisarvio muutoksesta (Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Potilaan tai lääkärin kyselylomakkeella raportoimat päätetapahtumat detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriisilla potilailla

Parametri	Lapset, joiden ikä oli 3 – < 12 vuotta (N = 43)* Keskiarvo (keskihajonta)	Nuoret, joiden ikä oli 12 – < 18 vuotta (N = 25)* Keskiarvo (keskihajonta)
Lasten inkontinenssikyselyn (PIN-Q) pistearvo†		
Lähtötaso	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Viikko 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Muutos lähtötasosta	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 %:n luottamusväli	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
Potilaan yleisarvio vaikeusasteesta (PGI-S) -kokonaispisteet†		
Lähtötaso	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Viikko 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Muutos lähtötasosta	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 %:n luottamusväli	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
Lääkärin yleisarvio muutoksesta (CGI-C) yhteensä viikolla 24, N (%)†		
Parantunut hyvin paljon	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Parantunut paljon	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Parantunut hieman	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Ei muutosta	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Pahentunut hieman	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Pahentunut paljon	0	0
Pahentunut hyvin paljon	0	0

* N on niiden potilaiden lukumäärä, jotka ottivat vähintään yhden annoksen ja joilta saatiin kelvolliset MCC-arvot lähtötasolla ja viikolla 24.

† Niiden potilaiden (lasten/nuorten) lukumäärä, joista oli saatavilla sekä lähtötason että viikon 24 tietoja. PIN-Q-pistearvo: n = 24/21, PGI-S-kokonaispisteet: n = 25/22; CGI-C-kokonaisarvio viikolla 24: n = 41/24.

Pediatriset potilaat

Yliaktiivinen virtsarakko

Mirabegronitablettien ja -oraalisuspension tehoa arvioitiin 12 viikon kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmiä ja peräkkäisiä annoksen muutoksia hyödyntävässä lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa hoidettiin pediatristen potilaiden (5–< 18 vuoden ikäisten) yliaktiivista virtsarakkoa. Potilaat, jotka painoivat ≥ 35 kg, saivat tabletteja, ja potilaat, jotka painoivat < 35 kg (tai ≥ 35 kg, mutta eivät pystyneet nielemään tabletteja), saivat oraalisuspensiota. Kaikki potilaat saivat mirabegronia suun kautta ruoan kanssa kerran vuorokaudessa. Aloitusannos oli 25 mg:n tabletti tai 3–6 ml oraalisuspensiota (potilaan painon mukaan). Tätä annosta suurennettiin 50 mg:n tablettiin tai 6–11 ml:aan oraalisuspensiota (potilaan painon mukaan). Annoksen muutos suurempaan annokseen tehtiin 4 viikon hoidon jälkeen, ellei tutkija muutoin päättänyt.

Yhteensä 23 lasta (5–< 12 vuoden ikäistä) ja 3 nuorta (12–< 18 vuoden ikäistä) sai tutkimuslääkettä: 13 tutkittavaa sai lumelääkettä ja 13 tutkittavaa mirabegronia. 10 tutkittavaa 12:sta lumelääkeryhmässä ja 9 tutkittavaa 11:sta mirabegroniryhmässä suoritti tutkimuksen 12 viikon hoidon loppuun asti.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli keskimääräisen virtsaamiskertojen/vrk määrän muutos lähtötilanteesta 12 viikon hoidon jälkeen, ja se arvioitiin vain lapsilla (5–< 12 vuoden ikäisillä). Pienen tutkittavamäärän vuoksi asianmukainen tehokkuuspäätepisteiden arviointi ei ollut mahdollista, ja havaitut tulokset eivät olleet vakuuttavia.

Säädetty pienimmän neliösumman (LS) keskiarvon (SEM) muutos lähtötilanteesta viikolle 12 / hoidon loppuun mennessä virtsaamistapahtumien tiheydessä per vuorokausi oli -3,84 (0,89) lumelääkettä saaneilla lapsilla ja -1,62 (0,89) mirabegronia saaneilla lapsilla. LS-keskiarvon (SEM) ero

hoitoryhmien välillä (lumelääke miinus mirabegroni) ei ollut tilastollisesti merkitsevä: 2,22 (1,34) (90 %:n luottamusväli: -0,15; 4,59; $P = 0,121$).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Betmiga-lääkevalmisteen käytöstä idiopaattisen yliaktiivisen rakon hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Aikuiset

Kun mirabegronia annetaan terveille vapaaehtoisille suun kautta, mirabegroni imeytyy ja saavuttaa huippupitoisuudet plasmassa ($C_{\max}$) 3–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus suureni 29 %:sta 25 mg:n annoksella 35 %:iin 50 mg:n annoksella. Keskimääräinen $C_{\max}$ - ja AUC-arvo suurenevät enemmän kuin suhteessa annokseen annosvälillä. Aikuisten miesten ja naisten kokonaisryhmässä mirabegroniannoksen kaksinkertaistaminen 50 mg:sta 100 mg:aan suurensi $C_{\max}$ -arvon noin 2,9-kertaiseksi ja AUC_{tau}-arvon noin 2,6-kertaiseksi, ja mirabegroniannoksen nelinkertaistaminen 50 mg:sta 200 mg:aan suurensi $C_{\max}$ -arvon noin 8,4-kertaiseksi ja AUC_{tau}-arvon noin 6,5-kertaiseksi. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7 vuorokaudessa, kun mirabegronia annetaan kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen plasman mirabegronipitoisuus vakaassa tilassa on noin kaksinkertainen kerta-annoksen jälkeiseen pitoisuuteen verrattuna.

Pediatriset potilaat

Kun mirabegronitabletteja tai -oraalisuspensiota annettiin potilaille kerta-annoksena suun kautta ravitussa tilassa, mirabegronin $T_{\max}$ -mediaani oli 4–5 tuntia. Populaatiofarmakokineettinen analyysi ennusti mirabegronitablettien tai -oraalisuspension $T_{\max}$ -mediaanin olevan vakaassa tilassa 3–4 tuntia.

Oraalisuspension biologinen hyötyosuus on pienempi kuin tabletin. Oraalisuspension ja tabletin suhde populaation keskimääräisen altistuksen (AUC_{tau}) osalta on noin 45 %.

Ruoan vaikutus imeytymiseen

Aikuiset

50 mg:n tabletin ottaminen erittäin rasvaisen aterian yhteydessä pienensi $C_{\max}$ -arvoa 45 % ja AUC-arvoa 17 %. Vähärasvainen ateria pienensi mirabegronin $C_{\max}$ -arvoa 75 % ja AUC-arvoa 51 %. Vaiheen 3 tutkimuksissa mirabegronia annettiin ruoan kanssa tai ilman ruokaa, ja se osoittautui sekä turvalliseksi että tehokkaaksi. Siksi mirabegronin suositellut annokset voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen malli ennusti, että mirabegronia ravitussa tilassa saaneiden potilaiden vakaan tilan AUC_{tau}-arvo olisi 44,7 % arvosta, joka saavutettaisiin paastotilassa annettulla samansuuruisella annoksella. Tämä arvo vastaa AUC_{inf}-tuloksia, jotka saatiin mirabegronilla tehdyistä, ruoan vaikutuksia selvittäneistä kerta-annostutkimuksista. Vaiheen 3 pediatriisessa tutkimuksessa mirabegronia annettiin ruoan kanssa, ja se osoittautui sekä turvalliseksi että tehokkaaksi. Annoksia koskevat suositukset perustuvat ravitussa tilassa odotettavissa oleviin altistuksiin. Siksi pediatristen potilaiden tulee ottaa mirabegronia ruoan kanssa ja suositeltuina annoksina.

Jakautuminen

Aikuiset

Mirabegroni jakautuu laajasti. Vakaan tilan (V_{ss}) jakautumistilavuus on noin 1 670 l. Mirabegroni sitoutuu (noin 71 %) ihmisen plasman proteiineihin ja osoittaa kohtalaista affiniteettia albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Mirabegroni jakautuu erytrosyytteihin. ^{14}C -mirabegronin *in vitro* -erytrosyyttipitoisuudet olivat noin kaksi kertaa suuremmat kuin plasmassa.

Pediatriset potilaat

Mirabegronin jakautumistilavuus oli suhteellisen suuri, ja se suureni painon noustessa allometristen periaatteiden mukaisesti populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Iällä, sukupuolella ja potilaspopulaatiolla ei ollut vaikutusta jakautumistilavuuteen, kun mahdolliset painoerot oli otettu huomioon.

Biotransformaatio

Mirabegroni metaboloituu useiden reittien, kuten dealkylaation, oksidaation, (suoran) glukuronidaation ja amidihydrolyysin, kautta. Mirabegroni on tärkein kiertävä komponentti ^{14}C -mirabegronin kerta-annoksen jälkeen. Aikuisten ihmisten plasmassa todettiin kaksi keskeistä metaboliittia; molemmat ovat vaiheen 2 glukuronideja, jotka muodostavat 16 % ja 11 % kokonaispitoisuudesta. Nämä metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia.

In vitro -tutkimuksiin perustuen mirabegroni ei todennäköisesti estä sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden metaboliaa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi P450 -entsyymien välityksellä: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1, koska mirabegroni ei estänyt näiden entsyymien toimintaa kliinisesti merkitsevilla pitoisuuksilla. Mirabegroni ei indusoinut CYP1A2:ta eikä CYP3A:ta. Mirabegronin ei odoteta estävän kliinisesti merkitsevästi OCT-välitteistä lääkkeiden kuljetusta.

Vaikka *in vitro* -tutkimukset antavat viitteitä CYP2D6:n ja CYP3A4:n merkityksestä mirabegronin oksidatiivisessa metaboliassa, *in vivo* -tulokset osoittavat, että näiden isoentsyymien vaikutus kokonaiseliminaatiossa on vähäinen. *In vitro*- ja *ex vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet butyryylikoliiniesteraasin, uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT) ja mahdollisesti alkoholidehydrogenaasin (ADH) osallistuvan mirabegronin metaboliaan CYP3A4:n ja CYP2D6:n lisäksi.

CYP2D6-polymorfismi

Terveillä aikuisilla henkilöillä, jotka ovat genotyypiltään CYP2D6-substraattien (käytetty CYP2D6:n eston korvikkeena) hitaita metaboloijia, heti vapautuvan mirabegronin 160 mg:n kerta-annoksen keskimääräiset C_{max} - ja AUC_{inf} -arvot olivat 14 % ja 19 % suuremmat kuin nopeilla metaboloijilla. Tämä osoittaa, että CYP2D6:n geneettinen polymorfismi vaikuttaa minimaalisesti plasman keskimääräiseen altistumiseen mirabegronille. Mirabegronin yhteisvaikutuksia tunnettujen CYP2D6:n estäjien kanssa ei odotettu esiintyvän, eikä niitä tutkittu. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan CYP2D6:n estäjien kanssa, eikä aikuisille potilaille, jotka ovat CYP2D6:n hitaita metaboloijia.

Eliminaatio

Aikuiset

Elimistön kokonaispuhdistuma (CL_{tot}) plasmasta on noin 57 l/h. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 50 tuntia. Munuaispuhdistuma (CL_R) on noin 13 l/h, mikä on lähes 25 % CL_{tot} -puhdistumasta. Mirabegronin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu pääasiassa aktiivisen tiehyterityksen ja glomerulussuodatuksen välityksellä. Muuttumattoman mirabegronin erittyminen virtsaan on annoksesta riippuvainen ja vaihtelee noin 6,0 %:sta 25 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen

12,2 %:iin 100 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen. Kun 160 mg ^{14}C -mirabegronia annettiin terveille vapaaehtoisille, noin 55 % radioaktiivisesta merkkiaineesta todettiin virtsassa ja 34 % ulosteessa. Muuttumattoman mirabegronin osuus virtsan radioaktiivisuudesta oli 45 %, mikä viittaa metaboliitteihin. Ulosteen radioaktiivisuus on pääasiassa peräisin muuttumattomasta mirabegronista.

Pediatriset potilaat

Mirabegronin puhdistuman ennakoitiin suurentuvan painavammilla potilailla allometristen periaatteiden mukaisesti populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Annos, lääkekuoto ja ruoan vaikutukset suhteelliseen biologiseen hyötyosuuteen vaikuttivat merkittävästi näennäiseen puhdistumaan. Näennäisen puhdistuman arvoissa oli huomattavaa vaihtelua, mutta näiden biologiseen hyötyosuuteen kohdistuvien vaikutusten takia ne olivat yleisesti ottaen samankaltaisia lapsilla ja nuorilla painoeroista riippumatta.

Ikä

Aikuiset

Mirabegronin ja sen metaboliittien $C_{\max}$ - ja AUC-arvot toistuvien suun kautta otettujen annosten jälkeen olivat iäkkäillä vapaaehtoisilla (≥ 65 vuotta) samanlaiset kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (18–45 vuotta).

Pediatriset potilaat

Ällä ei ennakoitu olevan mitään vaikutusta mirabegronin tärkeimpiin farmakokineettisiin parametreihin 3 – < 18 vuoden ikäisillä potilailla, kun painoerot oli otettu huomioon. Mallit, joissa oli mukana ikä, eivät tuoneet merkittäviä parannuksia pediatristen potilaiden farmakokineettiseen malliin, mikä viittaa siihen, että painon sisällyttäminen riittää huomioimaan iästä johtuvat erot mirabegronin farmakokinetikassa.

Sukupuoli

Aikuiset

$C_{\max}$ -ja AUC-arvot ovat keskimäärin 40–50 % suuremmat naisilla kuin miehillä. $C_{\max}$ -ja AUC-arvojen erot sukupuolten välillä johtuvat kehon painossa ja biologisessa hyötyosuudessa ilmenevistä eroista.

Pediatriset potilaat

Sukupuolella ei ole merkittävää vaikutusta mirabegronin farmakokinetiikkaan 3 – < 18 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla.

Rotu

Rotu ei vaikuta mirabegronin farmakokinetiikkaan aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun 100 mg Betmigaa annettiin kerta-annoksena vapaaehtoisille aikuisille tutkittaville, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 60–89 ml/min/1,73 m²), mirabegronin keskimääräiset $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurensivat 6 % ja 31 % verrattuna aikuisiin vapaaehtoisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Aikuisilla vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 30–59 ml/min/1,73 m²), $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurensivat vastaavasti 23 % ja 66 %. Aikuisilla vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 15–29 ml/min/1,73 m²), keskimääräiset $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat 92 % ja 118 % suuremmat. Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) tai jotka tarvitsevat hemodialyysia.

Maksan vajaatoiminta

Kun 100 mg Betmigaa annettiin kerta-annoksena vapaaehtoisille aikuisille tutkittaville, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A), mirabegronin keskimääräiset $C_{\max}$ - ja AUC-arvot suurensivat 9 % ja 19 % verrattuna aikuisiin vapaaehtoisin, joiden maksan toiminta oli normaalia. Aikuisilla vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), keskimääräiset $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat 175 % ja 65 % suuremmat. Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa on todettu toksisuuden kohde-elimä, jotka vastaavat kliinisiä havaintoja. Rotilla todettiin ohimenevää maksaentsyymien nousua ja muutoksia hepatosyyteissä (nekroosi ja glykogeenipartikkeleiden väheneminen) ja havaittiin plasman lektiinipitoisuuksien laskua. Rotilla, kaneilla, koirilla ja apinoilla todettiin sykkeen nousua. Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa ei ole ilmennyt genotoksisia eikä karsinogeenisia vaikutuksia *in vivo*.

Mirabegroni ei vaikuttanut havaittavasti gonadotrooppisten hormonien tai sukupuolisteroidien pitoisuuksiin. Lisäksi hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu melkein tappavilla annoksilla (vastaava annos ihmisellä oli 19 kertaa ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (MHRD) suurempi). Kaneille tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa raportoitiin sydämen epämuodostumia (aortan laajentumista, sydämen suurentumista) koskevia keskeisiä löydöksiä (systeemiset altistustasot 36-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Lisäksi kaneilla todettiin epämuodostumia keuhkoissa (puuttuva keuhkon lisälohko) ja lisääntyntä implantaation jälkeistä munasolujen tuhoutumista (systeemiset altistustasot 14-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Rotilla kuvattiin korjautuvaan luutumiseen liittyviä vaikutuksia (aaltoilevat kylkiluut, viivästynyt luutuminen, vähentynyt rintalastaan luutuneiden kylkiluiden määrä, vähentynyt luutuneiden kämmenluiden tai jalkapöytäluiden määrä) (systeemiset altistustasot 22-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Havaittu alkioon ja sikiöön kohdistuva toksisuus ilmeni annoksilla, jotka liittyvät emoon kohdistuvaan toksisuuteen. Kaneilla todettujen, sydämeen ja verisuoniin liittyvien epämuodostumien todettiin välittyvän beeta-1-adrenoreseptorin aktivaation kautta.

Nuorilla rotilla todettu yleinen turvallisuusprofiili oli verrattavissa aikuisilla eläimillä todettuun turvallisuusprofiiliin. Nuorilla rotilla suun kautta 13 viikon ajan annettu mirabegroni aiheutti maksaentsyymiarvojen kohoamista sekä maksan painon suurenemista ilman histopatologisia löydöksiä systeemisillä altistuksilla, jotka olivat noin 12 kertaa korkeammat kuin ennustettu ihmisen systeeminen altistus lapsilla. Toistuvilla annoksilla tehdyissä turvallisuustutkimuksissa nuorilla rotilla ei ilmennyt vaikutuksia fyysiseen kehitykseen tai sukupuoliseen kypsymiseen. Mirabegronin antaminen vieroituksesta sukukypsytyteen asti ei vaikuttanut parittelukykyyn, hedelmällisyyteen eikä alkion- ja sikiönkehitykseen. Mirabegronin anto lisäsi lipolyysiä ja ruoankulutusta sekä vähensi painonnousua nuorilla rotilla.

Radioaktiivisella merkkiaineella merkityllä mirabegronilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kantayhdiste ja/tai sen metaboliitit erittyvät rottien maitoon tasoilla, jotka olivat noin 1,7 kertaa suuremmat kuin plasmatasot neljä tuntia antamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Makrogoli 8000 ja 2 000 000
Hydroksiipropyyliselluloosa
Butyylihydroksitolueeni

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Betmiga 25 mg depottabletit:

Hypromelloosi 2910, 6 mPa.s

Makrogoli 8000

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Betmiga 50 mg depottabletit:

Hypromelloosi 2910, 6 mPa.s

Makrogoli 8000

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaukset, joissa on 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tai 200 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/809/001 - 006

EU/1/12/809/008 - 013

EU/1/12/809/015 - 018

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 8 mg/ml rakeet depotoraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää 8,3 g mirabegronirakeita rakeita depotoraalisuspensiota varten (830 mg mirabegronia).

Kun oraalisuspensio on saatettu käyttökuntoon, yksi pullo sisältää 105 ml oraalisuspensiota. Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 8 mg/ml mirabegronia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 0,52 mg etyyli parahydroksibentsoattia (E214).

Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 1,4 mg metyyli parahydroksibentsoattia (E218).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet depotoraalisuspensiota varten.

Kellertävänvalkoisia rakeita.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Betmiga-rakeet depotoraalisuspensiota varten on tarkoitettu detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden (NDO:n) hoitoon 3 – < 18 vuoden ikäisillä pediatriasilla potilailla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsiville 3 – < 18 vuoden ikäisille pediatriasille potilaille voidaan antaa Betmiga-rakeita depotoraalisuspensiota varten tai Betmiga-depottabletteja potilaan painosta riippuen.

Suositeltu annos Betmiga-rakeita depotoraalisuspensiota varten määritetään potilaan painon perusteella, ja lääke tulee ottaa kerran vuorokaudessa ruoan kanssa. Hoito tulee aloittaa suositellulla aloitusannoksella. Sen jälkeen annos voidaan suurentaa pienimpään tehokkaaseen annokseen. Enimmäisannosta ei saa ylittää. Jos potilaan paino nousee hoidon aikana vähintään 35 kg:aan, lääkemuo to voidaan vaihtaa oraalisuspensiosta tabletteihin, mikäli potilas pystyy nielemään tabletteja. Potilailla, jotka saavat 6 ml oraalisuspensiota, annos voidaan vaihtaa 25 mg:n tablettiin ja potilailla, jotka saavat 10 ml oraalisuspensiota, annos voidaan vaihtaa 50 mg:n tablettiin. Pitkäaikaishoidossa hoidon jatkamisen tarve ja mahdollinen annoksen muuttamisen tarve on arvioitava säännöllisesti vähintään vuosittain tai tarvittaessa useamminkin.

Seuraavassa taulukossa esitetään painoon perustuvat oraalisuspension annokset.

Taulukko 1: Oraalisuspension vuorokausiannoksia koskevat, potilaan painoon perustuvat suositukset detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsiville 3 – < 18 vuoden ikäisille pediatriksille potilaille

Paino (kg)	Aloitussannos (ml)	Enimmäissannos (ml)
11 – < 22	3	6
22 – < 35	4	8
≥ 35	6	10

Unohtunut annos

Potilasta on ohjeistettava ottamaan unohtunut annos, paitsi jos sen unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia. Jos annoksen unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia, unohtunut annos voidaan jättää ottamatta, ja seuraava annos tulee ottaa tavanomaiseen aikaan.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Betmiga-rakeita depotoraalisuspensiota varten ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESDR) (estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m²), hemodialyysiä tarvitsevilla potilailla tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla, eikä niitä siksi suositella käytettäväksi näille potilasryhmille (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Seuraavassa taulukossa ovat vuorokausiannoksia koskevat, painoon perustuvat suositukset detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsiville 3 – < 18 vuoden ikäisille pediatriksille potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Taulukko 2: Oraalisuspension vuorokausiannoksia koskevat, potilaan painoon perustuvat suositukset detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsiville 3 – < 18 vuoden ikäisille pediatriksille potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Parametri	Luokitus	Paino (kg)	Aloitussannos (ml)	Enimmäissannos (ml)
Munuaisten vajaatoiminta ⁽¹⁾	Lievä/kohtalainen*	11 – < 22	3	6
		22 – < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Vaikea**	11 – < 22	3	3
		22 – < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Loppuvaiheen munuaissairaus	Ei suositella		
Maksan vajaatoiminta ⁽²⁾	Lievä*	11 – < 22	3	6
		22 – < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Kohtalainen**	11 – < 22	3	3
		22 – < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Vaikea	Ei suositella		

1. Lievä/kohtalainen: eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²; vaikea: eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²; loppuvaiheen munuaissairaus: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

2. Lievä: Child-Pugh-luokka A; kohtalainen: Child-Pugh-luokka B; vaikea: Child-Pugh-luokka C.

* Lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa tai lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä, suositeltu annos on enintään aloitusannos.

**** Ei suositella käytettäväksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä.**

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella.

Pediatriset potilaat

Yliaktiivinen virtsarakko

Mirabegronin turvallisuutta ja tehoa yliaktiivisesta virtsarakosta kärsivien alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus

Mirabegronin turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Mirabegronia sisältävät rakeet depotoraalisuspensiota varten on tarkoitettu otettavaksi suun kautta, ja lääke tulee ottaa kerran vuorokaudessa ruoan kanssa.

Rakeet saatetaan käyttökuntoon 100 ml:lla vettä ennen lääkkeen antoa. Jos pakkauksessa toimitetaan lääkemitta, sitä tulee käyttää käyttökuntoon saattamiseen tarvittavan vesimäärän mittaamiseen. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspensio on vaalean kellanruskea suspensio.

Oikean annoksen mittaamiseen ja antoon tulee käyttää Betmiga-rakeiden kanssa toimitettavaa mittaruiskua ja sovitinta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea kontrolloimaton verenpainetauti, jonka määritelmänä on systolinen verenpaine ≥ 180 mmHg ja/tai diastolinen verenpaine ≥ 110 mmHg.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Munuaisten vajaatoiminta

Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²), tai hemodialyysiä tarvitsevilla potilailla, eikä sitä siksi suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle. Tietoja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastavista potilaista on niukasti. Farmakokineettisen tutkimuksen perusteella (ks. kohta 5.2) tälle potilasryhmälle suositellaan enintään aloitusannosta. Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), eikä sitä siksi suositella käytettäväksi tälle potilasryhmälle. Tätä lääkevalmistetta ei suositella käytettäväksi kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohta 4.5).

Hypertensio

Mirabegroni voi nostaa verenpainetta pediatrisilla potilailla. Verenpaineen nousu voi olla

voimakkaampaa lapsilla (3 – < 12 vuoden ikäisillä) kuin nuorilla (12 – < 18 vuoden ikäisillä). Verenpaine tulisi mitata mirabegronihoidon alussa ja ajoittain hoidon aikana.

Potilaat, joilla on synnynnäinen tai hankinnainen QT-ajan pidentyminen

Terapeuttisia annoksia käytettäessä mirabegronin ei ole todettu aiheuttavan kliinisesti merkitsevää QT-ajan pidentymistä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Koska näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan ollut mukana potilaita, joilla tiedetään esiintyneen QT-ajan pidentymistä, tai potilaita, joiden käyttämien lääkevalmisteiden tiedetään pidentävän QT-aikaa, mirabegronin vaikutuksia näihin potilaisiin ei tiedetä. Mirabegronin määräämisessä näille potilaille tulee noudattaa varovaisuutta.

Potilaat, joilla on virtsarakon ulosvirtauseste ja potilaat, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita yliaktiivisen virtsarakon (OAB) hoitoon

Virtsaretentiota (virtsaumpea) on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeisessä seurannassa mirabegronia käyttävillä potilailla, joilla on virtsarakon ulosvirtauseste ja potilailla, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon. Kontrolloitu kliininen turvallisuustutkimus tehtiin potilailla, joilla oli virtsarakon ulosvirtauseste. Mirabegronilla hoidetuilla potilailla ei havaittu lisääntynyttä virtsaretentiota. Tästä huolimatta mirabegronia tulee antaa varovaisuutta noudattaen potilaille, joilla on kliinisesti merkittävä virtsarakon ulosvirtauseste. Varovaisuutta tulee noudattaa myös annettaessa mirabegronia potilaille, jotka käyttävät antimuskariinisia lääkevalmisteita OAB:n hoitoon.

Apuaineet

Mirabegronia sisältävät rakeet depotoraalisuspensiota varten sisältävät etyyliiparahydroksibentsoattia (E214) ja metyyliiparahydroksibentsoattia (E218). Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 10 ml oraalisuspensiota eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -tiedot

Mirabegronin kuljetus ja metaboloituminen tapahtuvat useiden eri reittien kautta. Mirabegroni on sytokromi P450 (CYP) 3A4:n, CYP2D6:n, butyryylikoliiniesteraasin, uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT), effluksikuljetin P-glykoproteiinin (P-gp) ja orgaanisten kationi-influksikuljettimien (OCT) OCT1:n, OCT2:n ja OCT3:n substraatti. Kun mirabegronia tutkittiin käyttämällä ihmisen maksan mikrosomeja ja rekombinantteja ihmisen CYP-entsyymejä, ilmeni, että mirabegroni on kohtalaisen voimakas ja ajasta riippuvainen CYP2D6:n estäjä ja heikko CYP3A:n estäjä. Mirabegroni esti P-gp-välitteistä lääkkeiden kuljetusta suurilla pitoisuuksilla.

In vivo -tiedot

Lääkkeiden keskinäiset yhteisvaikutukset

Samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden vaikutusta mirabegronin farmakokinetiikkaan sekä mirabegronin vaikutusta muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan tutkittiin kerta- ja moniannostutkimuksissa. Useimpia lääkkeiden keskinäisiä yhteisvaikutuksia tutkittiin käyttämällä 100 mg:n mirabegroniannosta, joka annettiin kontrolloidusti imeytyvinä tabletteina suun kautta. Mirabegronin yhteisvaikutuksia metoprololin ja metformiinin kanssa selvittäneissä tutkimuksissa käytettiin 160 mg:n annosta heti vapautuvaa mirabegronia.

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia mirabegronin ja sellaisten lääkevalmisteiden kesken, jotka estävät tai indusoivat jotakin CYP-isoentsyymiä tai ovat jonkin CYP-isoentsyymin tai kuljettajan

substraatteja, ei odoteta ilmenevän lukuun ottamatta mirabegronin estovaikutusta CYP2D6-substraattien metaboliaan.

Entsyymi-inhibiittorien vaikutus

Mirabegronipitoisuus (AUC) suureni 1,8-kertaiseksi terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat CYP3A:n/P-gp:n vahvaa estäjää ketokonatsolia. Annosta ei tarvitse muuttaa, kun mirabegronia annetaan yhdessä CYP3A:n ja/tai P-gp:n estäjien kanssa. Potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²) tai lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A) ja jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä, kuten itrakonatsolia, ketokonatsolia, ritonaviiria ja klaritromysiiniä, suositeltu annos on kuitenkin enintään aloitusannos (ks. kohta 4.2). Mirabegronia ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sairastaville potilaille eikä kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka B) sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti vahvoja CYP3A:n estäjiä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Entsyymi-induktorien vaikutus

Aineet, jotka indusoivat CYP3A:ta tai P-gp:tä, vähentävät mirabegronin pitoisuuksia plasmassa. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa käytettäessä rifampisiinia tai muita CYP3A- tai P-gp-induktoreja terapeuttisina annoksina.

CYP2D6-polymorfismin vaikutus

CYP2D6:n geneettinen polymorfismi vaikuttaa minimaalisesti plasman keskimääräiseen altistumiseen mirabegronille (ks. kohta 5.2). Mirabegronin yhteisvaikutuksia tunnettujen CYP2D6:n estäjien kanssa ei odoteta esiintyvän, eikä niitä tutkittu. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan CYP2D6:n estäjien kanssa, eikä potilaille, jotka ovat CYP2D6:n hitaita metaboloijia.

Mirabegronin vaikutus CYP2D6-substraatteihin

Terveillä vapaaehtoisilla mirabegronin estovaikutus CYP2D6:een on kohtalainen, ja CYP2D6:n toiminta palautuu ennalleen 15 vuorokauden kuluessa mirabegronin käytön lopettamisen jälkeen. Toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut annokset heti vapautuvaa mirabegronia suurensivat kerta-annoksena annetun metoprololin C_{max}-arvoa 90 % ja AUC-arvoa 229 %. Toistuvasti kerran vuorokaudessa annetut mirabegroniannokset suurensivat kerta-annoksena annetun desipramiinin C_{max}-arvoa 79 % ja AUC-arvoa 241 %.

Varovaisuuteen on syytä, jos mirabegronia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja jotka metaboloituvat merkittävästi CYP2D6:n välityksellä, kuten tioridatsiinin, ryhmän 1C rytmihäiriölääkkeiden (esimerkiksi flekainidin, propafenonin) ja trisyklisen masennuslääkkeiden (esimerkiksi imipramiinin, desipramiinin) kanssa. Varovaisuuteen on syytä myös silloin, kun mirabegronia annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP2D6-substraattien kanssa, joiden annos titrataan yksilöllisesti.

Mirabegronin vaikutus kuljettimiin

Mirabegroni on heikko P-gp:n estäjä. Mirabegroni suurensi P-gp:n substraatin, digoksiinin, C_{max}- ja AUC-arvoja 29 % ja 27 % terveillä vapaaehtoisilla. Potilaille, jotka aloittavat mirabegronin käytön yhdessä digoksiinin kanssa, tulisi aluksi määrätä digoksiinin pienin annos. Seerumin digoksiinipitoisuuksia on seurattava ja digoksiiniannos on titrattava niiden perusteella halutun kliinisen vaikutuksen saamiseksi. Mirabegronin aiheuttama P-gp:n toiminnan mahdollinen estyminen tulee ottaa huomioon, kun mirabegroni yhdistetään herkkiin P-gp:n substraatteihin, kuten dabigatraaniin.

Muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu annettaessa samanaikaisesti mirabegronia sekä terapeuttisin annoksin solifenasiinia, tamsulosiinia, varfariinia, metformiinia tai etinyyliestradiolia ja levonorgestreeliä sisältävää oraalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta. Annosten muuttamista ei suositella.

Mirabegronipitoisuuden lisääntyminen lääkkeiden keskinäisten yhteisvaikutusten vuoksi saattaa liittyä sykkeen nousuun.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Betmiga rakeet depotoraalisuspensiota varten -lääkevalmisteen käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Raskaus

Mirabegronin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Betmiga rakeet depotoraalisuspensiota varten -lääkevalmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Mirabegroni erittyy jyrtsijöiden maitoon ja siksi sitä oletetaan olevan ihmisen rintamaidossa (ks. kohta 5.3). Mirabegronin vaikutusta maidon tuotantoon ihmisillä, sen esiintymistä ihmisen rintamaidossa tai sen vaikutuksia imetettävään lapseen arvioivia tutkimuksia ei ole tehty.

Betmiga rakeet depotoraalisuspensiota varten -lääkevalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Mirabegronilla ei ollut hoitoon liittyviä vaikutuksia eläinten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Mirabegronin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole varmistettu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Betmiga rakeet depotoraalisuspensiota varten -lääkevalmistella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Mirabegronitablettien turvallisuutta arvioitiin 8 433:lla yliaktiivisesta rakosta kärsivällä aikuisella potilaalla, joista 5 648 sai vähintään yhden annoksen mirabegronia vaiheen 2/3 kliinisessä ohjelmassa, ja 622 potilasta sai mirabegronia vähintään 1 vuoden ajan (365 päivää). Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 88 % potilaista oli mukana tämän lääkehoidon loppuun saakka, ja 4 % potilaista keskeytti haittatapahtumien vuoksi. Useimmat haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita raportoitiin 50 mg mirabegronia saaneilla aikuisilla potilailla kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, ovat takykardia ja virtsatieinfektiot. Takykardian yleisyys oli 1,2 % potilailla, jotka saivat 50 mg mirabegronia. Takykardian vuoksi hoidon keskeytti 0,1 % potilaista, jotka saivat 50 mg mirabegronia. Virtsatieinfektioiden yleisyys oli 2,9 % potilailla, jotka saivat 50 mg mirabegronia. Kukaan 50 mg mirabegronia saaneista potilaista ei keskeyttänyt hoitoa virtsatieinfektioiden vuoksi. Vakaviin haittavaikutuksiin kuului eteisvärinä (0,2 %).

Haittavaikutukset, joita havaittiin 1 vuoden pituisessa (pitkän aikavälin) vaikuttavalla aineella (muskariiniinantagonisti) kontrolloidussa tutkimuksessa, olivat tyypiltään ja vaikeusasteeltaan

samanlaisia kuin kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on lueteltu mirabegronin käyttöön liittyvät haittavaikutukset, jotka todettiin kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa yliaktiivisesta virtsarakosta kärsivillä aikuisilla.

Haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA- elinjärjestelmäluokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)
Infektiot	Virtsatieinfektio	Emätintulehdus Kystiitti			
Psyykkiset häiriöt					Unettomuus* Sekavuustila*
Hermosto	Päänsärky* Heitehuimaus*				
Silmät			Silmäluomien turvotus		
Sydän	Takykardia	Sydämentykytys Eteisvärinä			
Verisuonisto				Hypertensiivinen kriisi*	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi* Ummetus* Ripuli*	Dyspepsia Gastriitti	Huulten turvotus		
Maksa ja sappi		Kohonnut GGT-arvo Kohonnut ASAT-arvo Kohonnut ALAT-arvo			
Iho ja ihonalainen kudos		Nokkosihottuma Ihottuma Makulaarinen ihottuma Papulaarinen ihottuma Kutina	Leukosytoklastinen vaskuliitti Purppura Angioedeema*		
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelten turvotus			
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsaumpi*		
Sukupuolielimet ja rinnat		Vulvovaginaalinen kutina			
Tutkimukset		Kohonnut verenpaine			

* havaittu myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Pediatriset potilaat

Mirabegronioraalisuspension ja -tablettien turvallisuutta arvioitiin 86:lla detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivällä, 3 – < 18 vuoden ikäisellä pediatriisella potilaalla 52 viikkoa kestäneessä

avoimessa, lähtötasokontrolloidussa annostitus- ja monikeskustutkimuksessa. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita havaittiin pediatriassa potilailla, olivat virtsatieinfektio, ummetus ja pahoinvointi.

Detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriassa potilailla ei raportoitu vaikeita haittavaikutuksia.

Mirabegronitablettien ja -oraalisuspension turvallisuutta arvioitiin 26:lla 5–< 18 vuoden ikäisellä pediatriassa potilaalla, joilla oli yliaktiivinen virtsarakko. Tutkimus oli 12 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, rinnakkaisryhmiä ja peräkkäisiä annoksen muutoksia hyödyntävä lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus. Yleisimpiä haittavaikutuksia, joita havaittiin pediatriassa potilailla, olivat nenänielutulehdus, väsymys ja mielialan vaihtelu.

Yleisesti ottaen turvallisuusprofiili lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Mirabegronia on annettu terveille aikuisille vapaaehtoisille enintään 400 mg:n kerta-annoksina. Tällä annostuksella raportoituja haittavaikutuksia olivat sydämentykytykset (yhdeällä tutkittavalla kuudesta) ja sykkeen nousu niin, että se ylitti 100 lyöntiä minuutissa (kolmella tutkittavalla kuudesta). Toistuvat, enintään 300 mg:n mirabegroniannokset kerran vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan osoittivat sykkeen ja systolisen verenpaineen nousevan, kun valmistetta annettiin terveille aikuisille vapaaehtoisille.

Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa. Yliannostustapauksissa sykkeen, verenpaineen ja EKG:n seuranta on suositeltavaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, tihtyneen virtsaamistarpeen ja inkontinenssin hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BD12.

Vaikutusmekanismi

Mirabegroni on tehokas ja selektiivinen beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti. Mirabegronin osoitettiin relaxoivan virtsarakon sileää lihasta rotan ja ihmisen eristetyssä kudoksessa, lisäävän syklistä adenosiinimonofosfaatin (cAMP) pitoisuuksia rotan virtsarakon kudoksessa ja sillä osoitettiin olevan virtsarakkoa relaxoiva vaikutus rotan virtsarakon toimintamalleissa. Mirabegroni lisäsi keskimääräistä virtsamäärää virtsaamiskertaa kohti ja vähensi ilman virtsaamista ilmenneiden supistelujen tiheyttä vaikuttamatta virtsaamisen paineeseen tai jäännösvirtsan rakon yliaktiivisuuden rottamalleissa. Apinamallissa mirabegronin osoitettiin vähentävän virtsaamistiheyttä. Nämä tulokset osoittavat, että mirabegroni parantaa virtsan varastointitoimintaa stimuloimalla rakon beeta-3-adrenergisiä reseptoreja.

Virtsan varastointivaiheen aikana virtsan kertyessä rakkoon vallitsevana on sympaattisen hermoston stimulaatio. Noradrenaliinia vapautuu hermopäätteistä, mikä johtaa ensisijaisesti beeta-adrenergisten reseptorien aktivoitumiseen rakon lihaksistossa ja näin ollen rakon sileiden lihasten relaxaatioon. Virtsaamisvaiheen aikana rakkoa hallitsee pääasiassa parasympaattinen hermosto. Asetylikoliini,

jota vapautuu lantion alueen hermopäätteistä, stimuloi kolinergisia M2- ja M3-reseptoreja ja käynnistää rakon supistelun. M2-reitin aktivoituminen myös estää beeta-3-adrenergisten reseptorien aiheuttamat nousut cAMP-pitoisuudessa. Siksi beeta-3-adrenergisten reseptorien stimulaation ei pitäisi häiritä virtsaamisprosessia. Tämä vahvistettiin rotilla, joilla oli osittainen virtsanjohtimen tukkeuma. Mirabegroni vähensi ilman virtsaamista ilmenneiden supistelujen tiheyttä vaikuttamatta virtsamäärään virtsaamiskertaa kohti, virtsaamisen paineeseen tai jäännösvirtsan määrään.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Urodynamiikka

Kun mirabegronia annettiin 50 mg:n ja 100 mg:n annoksina kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan miehille, joilla oli alempien virtsateiden oireita (LUTS) ja rakon ulosvirtauskanavan ahtauma (BOO), vaikutuksia kystometriaparametreihin ei ilmennyt, ja valmiste oli turvallinen ja hyvin siedetty. Mirabegronin vaikutuksia enimmäisvirtaamaan ja detrusorin paineeseen enimmäisvirtaaman aikana arvioitiin tässä urodynaamisessa tutkimuksessa, johon osallistui 200 miespuolista LUTS- ja BOO-potilasta. Mirabegronin 50 mg:n ja 100 mg:n annos kerran vuorokaudessa 12 viikon ajan ei vaikuttanut haitallisesti enimmäisvirtaamaan eikä detrusorin paineeseen enimmäisvirtaaman aikana. Tässä tutkimuksessa mukautettu keskimääräinen (keskivirhe) muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen virtsaamisen jälkeisessä jäännösvirtsan määrässä (ml) oli miespuolisilla LUTS-/BOO-potilailla 0,55 (10,702), 17,89 (10,190) ja 30,77 (10,598) hoitoryhmissä, jotka saivat lumelääkettä, 50 mg mirabegronia ja 100 mg mirabegronia.

Vaikutus QT-aikaan

Mirabegronin 50 mg:n tai 100 mg:n annokset eivät vaikuttaneet yksilöllisesti sykkeen mukaan korjattuun QT-aikaan (QtcI-aikaan), kun arviointi tehtiin joko sukupuolen tai koko ryhmän perusteella.

Perusteellisessa QT-tutkimuksessa (TQT) (n = 164 tervettä miespuolista ja n = 153 tervettä naispuolista vapaaehtoista, joiden keskimääräinen ikä oli 33 vuotta) arvioitiin toistuvasti suun kautta annetun mirabegronin käyttöaiheen mukaisen annoksen (50 mg kerran vuorokaudessa) ja kahden supratherapeuttisen annoksen (100 ja 200 mg kerran vuorokaudessa) vaikutusta QtcI-aikaan. Supratherapeuttiset annokset ovat vastaavasti noin 2,6- ja 6,5-kertaiset hoitoannoksen altistukseen verrattuna. Moksifloksasiinin 400 mg:n kerta-annosta käytettiin positiivisena kontrollina. Kukin mirabegronin ja moksifloksasiinin annostaso arvioitiin erillisissä hoitoryhmissä, joihin jokaiseen sisältyi lumekontrolli (rinnakkainen vaihtovuoroinen asetelma). Mirabegronia 50 mg ja 100 mg saaneilla miehillä ja naisilla yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja ei ylittänyt 10 ms missään aikapisteessä suurimman aikaan sidotun keskimääräisen eron osalta lumelääkkeeseen verrattuna QtcI-ajassa. Naisilla, jotka saivat 50 mg:n annoksen mirabegronia, keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna QtcI-ajassa 5 tuntia annoksen jälkeen oli 3,67 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 5,72 ms). Miehillä ero oli 2,89 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 4,90 ms). Mirabegronin 200 mg:n annoksella QtcI-aika ei ylittänyt 10 ms missään aikapisteessä miehillä, kun taas naisilla yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja ylitti 10 ms välillä 0,5–6 tuntia ja suurin ero lumelääkkeeseen verrattuna oli 5 tunnin kohdalla, jossa keskimääräinen vaikutus oli 10,42 ms (yksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja 13,44 ms). QTcF- ja QTcIf-tulokset vastasivat QtcI-tuloksia.

Tässä TQT-tutkimuksessa mirabegroni suurensi sykettä EKG:ssä annoksesta riippuvaisella tavalla tutkitulla annosvälillä 50–200 mg. Suurin keskimääräinen ero sykkeessä lumelääkkeeseen verrattuna oli 6,7 lyönnistä/min (50 mg mirabegronia) 17,3 lyöntiin/min (200 mg mirabegronia) terveillä tutkittavilla.

Vaikutukset sykkeeseen ja verenpaineeseen yliaktiivisesta rakosta kärsivillä aikuisilla potilailla

Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin, että 50 mg Betmigaa kerran vuorokaudessa saaneilla yliaktiivisesta rakosta kärsivillä potilailla (keskimääräinen ikä 59 vuotta) keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna suureni sykkeen osalta 1 lyöntiä/min ja systolisen verenpaineen/diastolisen verenpaineen osalta enintään noin 1 mmHg. Muutokset sykkeessä ja verenpaineessa korjautuvat, kun hoito lopetetaan.

Vaikutukset verenpaineeseen detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriisilla potilailla

Mirabegroni voi nostaa verenpainetta pediatriisilla potilailla. Verenpaineen nousu voi olla voimakkaampaa lapsilla (3 – < 12 vuoden ikäisillä) kuin nuorilla (12 – < 18 vuoden ikäisillä). Verenpaine tulisi mitata mirabegronihoidon alussa ja ajoittain hoidon aikana.

Vaikutus silmänsisäiseen paineeseen

Mirabegroniannos 100 mg kerran vuorokaudessa ei nostanut silmänsisäistä painetta terveillä aikuisilla tutkittavilla 56 vuorokauden hoidon jälkeen. Vaiheen 1 tutkimuksessa, jossa arvioitiin mirabegronin vaikutusta 310 terveen tutkittavan silmänsisäiseen paineeseen käyttämällä Goldmannin applanaatiotonometria, 100 mg:n annos mirabegronia oli samanveroinen lumelääkkeeseen verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman osalta (keskimääräinen muutos tutkittavan keskimääräisessä silmänsisäisessä paineessa lähtötasosta päivään 56); 100 mg:n mirabegroniannoksen ja lumelääkkeen välisen hoitoeron kaksipuolisen 95 %:n luottamusvälin yläraja oli 0,3 mmHg.

Kliininen teho ja turvallisuus

Yliaktiivinen virtsarakko aikuisilla potilailla

Mirabegronin tehoa hoidettaessa yliaktiivista rakkoa, jonka oireita olivat äkillinen ja tihentynyt virtsaamistarve ja johon liittyi tai ei liittynyt inkontinenssia, arvioitiin kolmessa vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui naispuolisia (72 %) ja miespuolisia (28 %) potilaita, joiden keskimääräinen ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli 18–95 vuotta). Tutkimusryhmässä noin 48 % potilaista ei ollut saanut aiemmin antimuskariinihoitoa, ja noin 52 % potilaista oli saanut antimuskariinilääkettä. Yhdessä tutkimuksessa 495 potilasta sai vaikuttavaa kontrollivalmistetta (tolterodiinia hitaasti vapautuvassa muodossa).

Yhdistetyt ensisijaiset päätetapahtumat olivat (1) 24 tunnin aikana ilmenneiden inkontinenssitapahtumien keskimääräisessä määrässä tapahtunut muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen ja (2) 24 tunnin aikana virtsaamiskertojen keskimääräisessä määrässä 3 vuorokauden virtsaamispäiväkirjan perusteella tapahtunut muutos lähtötasosta hoidon päättymiseen. Mirabegronilla todettiin tilastollisesti merkitsevästi suuremmat parannukset lumelääkkeeseen verrattuna sekä ensisijaisten yhdistettyjen että toissijaisten päätetapahtumien osalta (ks. taulukot 3 ja 4).

Taulukko 3: Yhdistettyjen tutkimusten yhdistetyt ensisijaiset ja valikoidut toissijaiset tehon päätetapahtumat hoidon päättyessä aikuisilla

Parametri	Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074)	
	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg
Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (yhdistetty ensisijainen)		
n	878	862
Keskimääräinen lähtötaso	2,73	2,71
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,10	-1,49
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-arvo	--	< 0,001‡
Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) (yhdistetty ensisijainen)		
n	1 328	1 324
Keskimääräinen lähtötaso	11,58	11,70
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,20	-1,75
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-arvo	--	< 0,001‡
Keskimääräinen virtsamäärä (ml) virtsaamiskertaa kohti (FAS) (toissijainen)		
n	1 328	1 322

Parametri	Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074)	
	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg
Keskimääräinen lähtötaso	159,2	159,0
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	9,4	21,4
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-arvo	--	< 0,001 [‡]
Keskimääräinen virtsaamispakon taso (FAS) (toissijainen)		
n	1 325	1 323
Keskimääräinen lähtötaso	2,39	2,42
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,15	-0,26
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-arvo	--	< 0,001 [‡]
Pakkoinkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (toissijainen)		
n	858	834
Keskimääräinen lähtötaso	2,42	2,42
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,98	-1,38
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-arvo	--	< 0,001 [‡]
Sellaisten tapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana, joihin liittyi tason 3 tai 4 virtsaamispakko (FAS) (toissijainen)		
n	1 324	1 320
Keskimääräinen lähtötaso	5,61	5,80
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,29	-1,93
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-arvo	--	< 0,001 [‡]
Hoitotyytyväisyys – VAS-asteikko (FAS) (toissijainen)		
n	1 195	1 189
Keskimääräinen lähtötaso	4,87	4,82
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	1,25	2,01
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna* (95 %:n LV)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-arvo	--	< 0,001 [†]

Yhdistettyihin tutkimuksiin kuuluivat tutkimukset 046 (Eurooppa/Australia), 047 (Pohjois Amerikka [NA]) ja 074 (Eurooppa/NA).

* Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen ja tutkimuksen mukaan.

[†] Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 ilman kertaisuuden mukautusta.

[‡] Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

LV: Luottamusväli

Taulukko 4: Tutkimusten 046, 047 ja 074 yhdistetyt ensisijaiset ja valikoidut toissijaiset tehon päätetapahtumat aikuisilla

Parametri	Tutkimus 046			Tutkimus 047		Tutkimus 074	
	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg	Tolterodiini ER 4 mg	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg
Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (yhdistetty ensisijainen)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Keskimääräinen lähtötaso	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 %:n luottamusväli	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-arvo	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Virtsaamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS) (yhdistetty ensisijainen)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Keskimääräinen lähtötaso	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 %:n luottamusväli	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-arvo	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Keskimääräinen virtsamäärä (ml) virtsaamiskertaa kohti (FAS) (toissijainen)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Keskimääräinen lähtötaso	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 %:n luottamusväli	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-arvo	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Keskimääräinen virtsaamispakon taso (FAS) (toissijainen)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Keskimääräinen lähtötaso	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 %:n luottamusväli	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-arvo	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Pakkoinkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I) (toissijainen)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Keskimääräinen lähtötaso	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 %:n luottamusväli	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-arvo	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§

Parametri	Tutkimus 046			Tutkimus 047		Tutkimus 074	
	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg	Tolterodiini ER 4 mg	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg
Sellaisten tapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana, joihin liittyi tason 3 tai 4 virtsaamispakko (FAS) (toissijainen)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Keskimääräinen lähtötaso	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 %:n luottamusväli	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-arvo	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Hoitotyytyväisyys – VAS-asteikko (FAS) (toissijainen)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Keskimääräinen lähtötaso	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 %:n luottamusväli	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-arvo	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen ja maantieteellisen alueen mukaan.

† Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 ilman kertaisuuden mukautusta.

‡ Tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

§ Ei tilastollisesti merkitsevästi parempi verrattuna lumelääkkeeseen tasolla 0,05 kertaisuuden mukautuksen kanssa.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

Mirabegroni 50 mg kerran vuorokaudessa oli tehokas ensimmäisessä mitatussa aikapisteessä (viikko 4) ja teho säilyi koko 12 viikkoa kestäneen hoitojakson ajan. Satunnaistettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu pitkän aikavälin tutkimus osoitti, että teho säilyi koko yhden vuoden pituisen hoitojakson ajan.

Subjekttiivinen paraneminen terveyteen liittyvän elämänlaadun mittauksissa

Kolmessa 12 viikkoa kestäneessä vaiheen 3 kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa yliaktiivisen rakon oireiden hoito kerran vuorokaudessa annetulla mirabegronilla paransi lumelääkkeeseen verrattuna tilastollisesti merkitsevästi seuraavia terveyteen liittyvän elämänlaadun mittareita: hoitotyytyväisyys ja oireiden aiheuttama haitta.

Teho potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet tai eivät ole saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa

Teho osoitettiin potilailla, jotka olivat tai eivät olleet aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa. Lisäksi mirabegroni osoittautui tehokkaaksi potilailla, jotka olivat aiemmin keskeyttäneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoidon sen riittämättömän tehon vuoksi (ks. taulukko 5).

Taulukko 5: Yhdistetyt ensisijaiset tehon päätapahtumat aikuisilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa

Parametri	Yhdistetyt tutkimukset (046, 047, 074)		Tutkimus 046		
	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg	Lumelääke	Mirabegroni 50 mg	Tolterodiini ER 4 mg
Potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa					
Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Keskimääräinen lähtötaso	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 %:n luottamusväli	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Virtsamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Keskimääräinen lähtötaso	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 %:n luottamusväli	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Yliaktiivisen rakon antimuskariinihoitoa aiemmin saaneet potilaat, jotka keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi					
Inkontinenssitapahtumien keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Keskimääräinen lähtötaso	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 %:n luottamusväli	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Virtsamiskertojen keskimääräinen määrä 24 tunnin aikana (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Keskimääräinen lähtötaso	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Keskimääräinen muutos lähtötasosta*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen verrattuna*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 %:n luottamusväli	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Yhdistettyihin tutkimuksiin kuuluivat 046 (Eurooppa/Australia), 047 (Pohjois-Amerikka [NA]) ja 074 (Eurooppa/NA).

- * Pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen, tutkimuksen, aliryhmän ja hoidon interaktion mukaisen aliryhmän mukaan yhdistettyjä tutkimuksia varten sekä pienimmän neliösumman keskiarvo mukautettuna lähtötason, sukupuolen, maantieteellisen alueen, aliryhmän ja hoidon interaktion mukaisen aliryhmän mukaan tutkimusta 046 varten.

FAS: Koko analyysijoukko (Full Analysis Set), kaikki satunnaistetut potilaat, jotka ottivat vähintään yhden annoksen kaksoissokkoutettua tutkimuslääkettä ja joilla oli virtsamittaus lähtötason päiväkirjassa ja vähintään yksi lähtötason jälkeisten käyntien päiväkirja, jossa oli virtsamittaus.

FAS-I: FAS-aliryhmä, jolla oli myös vähintään yksi inkontinenssitapahtuma lähtötason päiväkirjassa.

Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus pediatriisilla potilailla

Mirabegronioraalisuspension ja -tablettien tehoa detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivien pediatristen potilaiden hoidossa arvioitiin 52 viikkoa kestäneessä avoimessa, lähtötasokontrolloidussa annostitus- ja monikeskustutkimuksessa. Potilailla oli diagnosoitu detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus, johon liittyi tahattomia detrusorin supistuksia ja detrusorin paineen nousua $> 15 \text{ cm H}_2\text{O}$, ja heillä oli käytössä puhdas toistokatetrointi (CIC). Potilaat, joiden paino oli $\geq 35 \text{ kg}$, saivat tabletteja, ja potilaat, joiden paino oli $< 35 \text{ kg}$ (tai $\geq 35 \text{ kg}$, mutta jotka eivät sietäneet tabletteja), saivat oraalisuspensiota. Kaikki potilaat saivat mirabegronia suun kautta ruoan kanssa kerran vuorokaudessa. Aloitusannos oli yksi 25 mg:n tabletti tai 3–6 ml oraalisuspensiota (potilaan painosta riippuen). Tämä annos suurennettiin yhteen 50 mg:n tablettiin tai 6–11 ml:aan oraalisuspensiota (painosta riippuen). Annoksen titrausjakso kesti pisimmillään 8 viikkoa, minkä jälkeen annos pidettiin samalla tasolla vähintään 52 viikon ajan.

Mirabegronia annettiin yhteensä 86 potilaalle, joiden ikä oli 3 – < 18 vuotta. Näistä potilaista 71 sai hoitoa viikon 24 loppuun asti ja 70 sai hoitoa 52 viikon ajan. Yhteensä 68 potilaasta saatiin tehon arviointiin kelpaavia urodynaamisia mittaustuloksia. Tutkimuspopulaatio koostui 39 (45,3 %) pojasta ja 47 (54,7 %) tytöstä. Tässä tutkimuspopulaatiossa optimoitu ylläpitoannos oli enimmäisannos 94 %:lla potilaista ja aloitusannos 6 %:lla potilaista.

Yleisimpiä (yli 10 %:lla kaikista potilaista) detrusorin neurogeeniseen yliaktiivisuuteen liittyviä perussairauksia, joita todettiin tutkimukseen osallistuneilla lapsilla ja nuorilla, olivat synnynnäinen keskushermoston poikkeavuus (54,5 %:lla ja 48,4 %:lla), meningomyelosee (27,3 %:lla ja 19,4 %:lla) sekä selkärankahalkio (10,9 %:lla ja 12,9 %:lla). Nuorista 12,9 %:lla oli selkäydinvamma.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli suurimman kystometrisen kapasiteetin (MCC) muutos lähtötasosta 24 viikkoa kestäneen mirabegronihoidon jälkeen. MCC-arvon paranemista havaittiin kaikissa potilasryhmissä (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Ensisijainen tehon päätetapahtuma detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriisilla potilailla

Parametri	Lapset, joiden ikä oli 3 – < 12 vuotta (N = 43)* Keskiarvo (keskihajonta)	Nuoret, joiden ikä oli 12 – < 18 vuotta (N = 25)* Keskiarvo (keskihajonta)
Suurin kystometrinen kapasiteetti (ml)		
Lähtötaso	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Viikko 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Muutos lähtötasosta	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 %:n luottamusväli	45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N on niiden potilaiden lukumäärä, jotka ottivat vähintään yhden annoksen ja joilta saatiin kelvolliset MCC-arvot lähtötasolla ja viikolla 24.

Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat seuraavien muutokset lähtötasosta: virtsarakon toiminta, yliaktiivisen detrusorin supistusten lukumäärä, detrusorin paine virtsarakon täyttymisen loppuvaiheessa, virtsarakon virtsamäärä ennen ensimmäistä detrusorin supistusta, katetroidun virtsan enimmäismäärä vuorokaudessa sekä virtsankarkailutapahtumien lukumäärä vuorokaudessa 24 viikkoa kestäneen mirabegronihoidon jälkeen (ks. taulukko 7),

Taulukko 7: Toissijaiset tehon päätetapahtumat detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriisilla potilailla

Parametri	Lapset, joiden ikä oli 3 – < 12 vuotta (N = 43)* Keskiarvo (keskihajonta)	Nuoret, joiden ikä oli 12 – < 18 vuotta (N = 25)* Keskiarvo (keskihajonta)
Virtsarakon toiminta (ml/cm H₂O)†		
Lähtötaso	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Viikko 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Muutos lähtötasosta	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 %:n luottamusväli	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Yliaktiivisen detrusorin supistusten lukumäärä (> 15 cm H₂O)†		
Lähtötaso	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Viikko 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Muutos lähtötasosta	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 %:n luottamusväli	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detrusorin paine (cm H₂O) virtsarakon täyttymisen loppuvaiheessa†		
Lähtötaso	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Viikko 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Muutos lähtötasosta	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 %:n luottamusväli	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Virtsarakon virtsamäärä ennen ensimmäistä detrusorin supistusta (> 15 cm H₂O)†		
Lähtötaso	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Viikko 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Muutos lähtötasosta	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 %:n luottamusväli	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Katetroidun virtsan enimmäismäärä vuorokaudessa (ml)†		
Lähtötaso	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Viikko 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Muutos lähtötasosta	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 %:n luottamusväli	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Virtsankarkailutapahtumien lukumäärä vuorokaudessa†		
Lähtötaso	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Viikko 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Muutos lähtötasosta	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 %:n luottamusväli	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N on niiden potilaiden lukumäärä, jotka ottivat vähintään yhden annoksen ja joilta saatiin kelvolliset MCC-arvot lähtötasolla ja viikolla 24.

† Niiden potilaiden (lasten/nuorten) lukumäärä, joista oli saatavilla sekä lähtötason että viikon 24 tietoja; virtsarakon toiminta: n = 33/21; yliaktiivisen detrusorin supistusten lukumäärä: n = 36/22; detrusorin paine virtsarakon täyttymisen loppuvaiheessa: n = 36/22; virtsarakon virtsamäärä ennen ensimmäistä detrusorin supistusta: n = 38/24; katetroidun virtsan enimmäismäärä vuorokaudessa: n = 41/23; virtsankarkailutapahtumien lukumäärä vuorokaudessa: n = 26/21.

Potilaan tai lääkärin kyselylomakkeella raportoitavia päätetapahtumia olivat hyväksyttävyyys ja seuraavien muutos lähtötasosta: lasten inkontinenssikysely (Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q), potilaan yleisarvio vaikeusasteesta (Patient Global Impression of Severity Scale, PGI-S) ja lääkärin yleisarvio muutoksesta (Clinician Global Impression of Change, CGI-C) (ks. taulukko 8).

Taulukko 8: Potilaan tai lääkärin kyselylomakkeella raportoimat päätetapahtumat detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä pediatriisilla potilailla

Parametri	Lapset, joiden ikä oli 3 – < 12 vuotta (N = 43)* Keskiarvo (keskihajonta)	Nuoret, joiden ikä oli 12 – < 18 vuotta (N = 25)* Keskiarvo (keskihajonta)
Lasten inkontinenssikyselyn (PIN-Q) pistearvo†		
Lähtötaso	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Viikko 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Muutos lähtötasosta	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 %:n luottamusväli	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Potilaan yleisarvio vaikeusasteesta (PGI-S) -kokonaispisteet†		
Lähtötaso	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Viikko 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Muutos lähtötasosta	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 %:n luottamusväli	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Lääkärin yleisarvio muutoksesta (CGI-C) yhteensä viikolla 24, N (%)†		
Parantunut hyvin paljon	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Parantunut paljon	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Parantunut hieman	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Ei muutosta	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Pahentunut hieman	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Pahentunut paljon	0	0
Pahentunut hyvin paljon	0	0

* N on niiden potilaiden lukumäärä, jotka ottivat vähintään yhden annoksen ja joilta saatiin kelvolliset MCC-arvot lähtötasolla ja viikolla 24.

† Niiden potilaiden (lasten/nuorten) lukumäärä, joista oli saatavilla sekä lähtötason että viikon 24 tietoja. PIN-Q-pistearvo: n = 24/21, PGI-S-kokonaispisteet: n = 25/22; CGI-C-kokonaisarvio viikolla 24: n = 41/24.

Pediatriset potilaat

Yliaktiivinen virtsarakko

Mirabegronitablettien ja -oraalisuspension tehoa arvioitiin 12 viikon kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmiä ja peräkkäisiä annoksen muutoksia hyödyntävässä lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa hoidettiin pediatristen potilaiden (5–< 18 vuoden ikäisten) yliaktiivista virtsarakkoa. Potilaat, jotka painoivat ≥ 35 kg, saivat tabletteja, ja potilaat, jotka painoivat < 35 kg (tai ≥ 35 kg, mutta eivät pystyneet nielemään tabletteja), saivat oraalisuspensiota. Kaikki potilaat saivat mirabegronia suun kautta ruoan kanssa kerran vuorokaudessa. Aloitusannos oli 25 mg:n tabletti tai 3–6 ml oraalisuspensiota (potilaan painon mukaan). Tätä annosta suurennettiin 50 mg:n tablettiin tai 6–11 ml:aan oraalisuspensiota (potilaan painon mukaan). Annoksen muutos suurempaan annokseen tehtiin 4 viikon hoidon jälkeen, ellei tutkija muutoin päättänyt.

Yhteensä 23 lasta (5–< 12 vuoden ikäistä) ja 3 nuorta (12–< 18 vuoden ikäistä) sai tutkimuslääkettä: 13 tutkittavaa sai lumelääkettä ja 13 tutkittavaa mirabegronia. 10 tutkittavaa 12:sta lumelääkeryhmässä ja 9 tutkittavaa 11:sta mirabegroniryhmässä suoritti tutkimuksen 12 viikon hoidon loppuun asti.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli keskimääräisen virtsaamiskertojen/vrk määrän muutos lähtötilanteesta 12 viikon hoidon jälkeen, ja se arvioitiin vain lapsilla (5–< 12 vuoden ikäisillä). Pienen tutkittavamäärän vuoksi asianmukainen tehokkuuspäätetapisteiden arviointi ei ollut mahdollista, ja havaitut tulokset eivät olleet vakuuttavia.

Säädetty pienimmän neliösumman (LS) keskiarvon (SEM) muutos lähtötilanteesta viikolle 12 / hoidon loppuun mennessä virtsaamistapahtumien tiheydessä per vuorokausi oli -3,84 (0,89) lumelääkettä saaneilla lapsilla ja -1,62 (0,89) mirabegronia saaneilla lapsilla. LS-keskiarvon (SEM) ero

hoitoryhmien välillä (lumelääke miinus mirabegroni) ei ollut tilastollisesti merkitsevä: 2,22 (1,34) (90 %-n luottamusväli: -0,15; 4,59; $P = 0,121$).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Betmiga rakeet depotoraalisuspensiota varten -lääkevalmisteen käytöstä idiopaattisen yliaktiivisen rakon hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tabletit

Aikuiset

Kun mirabegronia annetaan terveille vapaaehtoisille suun kautta, mirabegroni imeytyy ja saavuttaa huippupitoisuudet plasmassa ($C_{\max}$) 3–4 tunnissa. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus suureni 29 %:sta 25 mg:n annoksella 35 %:iin 50 mg:n annoksella. Keskimääräinen $C_{\max}$ - ja AUC-arvo suurenevät enemmän kuin suhteessa annokseen annosvälillä. Aikuisten miesten ja naisten kokonaisryhmässä mirabegroniannoksen kaksinkertaistaminen 50 mg:sta 100 mg:aan suurensi $C_{\max}$ -arvon noin 2,9-kertaiseksi ja AUC_{tau} -arvon noin 2,6-kertaiseksi, ja mirabegroniannoksen nelinkertaistaminen 50 mg:sta 200 mg:aan suurensi $C_{\max}$ -arvon noin 8,4-kertaiseksi ja AUC_{tau} -arvon noin 6,5-kertaiseksi. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan 7 vuorokaudessa, kun mirabegronia annetaan kerran vuorokaudessa. Kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen plasman mirabegronipitoisuus vakaassa tilassa on noin kaksinkertainen kerta-annoksen jälkeiseen pitoisuuteen verrattuna.

Tabletit tai rakeet oraalisuspensiota varten

Pediatriiset potilaat

Kun mirabegronioraalisuspensiota tai -tabletteja annettiin potilaille kerta-annoksena suun kautta ravitussa tilassa, mirabegronin $T_{\max}$ -mediaani oli 4–5 tuntia. Populaatiofarmakokineettinen analyysi ennusti mirabegronioraalisuspension tai -tablettien $T_{\max}$ -mediaanin olevan vakaassa tilassa 3–4 tuntia.

Oraalisuspension biologinen hyötyosuus on pienempi kuin tabletin. Oraalisuspension ja tabletin suhde populaation keskimääräisen altistuksen (AUC_{tau}) osalta on noin 45 %.

Ruoan vaikutus imeytymiseen

Tabletit

Aikuiset

50 mg:n tabletin ottaminen erittäin rasvaisen aterian yhteydessä pienensi mirabegronin $C_{\max}$ -arvoa 45 % ja AUC-arvoa 17 %. Vähärasvainen ateria pienensi mirabegronin $C_{\max}$ -arvoa 75 % ja AUC-arvoa 51 %. Aikuisilla tehdyissä vaiheen 3 tutkimuksissa mirabegronia annettiin ruoan kanssa tai ilman ruokaa, ja se osoittautui sekä turvalliseksi että tehokkaaksi. Siksi mirabegronin suositellut annokset voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Tabletit tai rakeet oraalisuspensiota varten

Pediatriiset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen malli ennusti, että mirabegronia ravitussa tilassa saaneiden potilaiden vakaan tilan AUC_{tau} -arvo olisi 44,7 % arvosta, joka saavutettaisiin paastotilassa annetulla

samansuuruisella annoksella. Tämä arvo vastaa AUC_{inf}-tuloksia, jotka saatiin mirabegronilla tehdyistä, ruoan vaikutuksia selvittäneistä kerta-annostutkimuksista. Vaiheen 3 pediatrisessa tutkimuksessa mirabegronia annettiin ruoan kanssa, ja se osoittautui sekä turvallisesti että tehokkaaksi. Annoksia koskevat suositukset perustuvat ravitussa tilassa odotettavissa oleviin altistuksiin. Siksi pediatristen potilaiden tulee ottaa mirabegronia ruoan kanssa ja suositeltuina annoksina.

Jakautuminen

Tabletit

Aikuiset

Mirabegroni jakautuu laajasti. Vakaan tilan (V_{ss}) jakautumistilavuus on noin 1 670 l. Mirabegroni sitoutuu (noin 71 %) ihmisen plasman proteiineihin ja osoittaa kohtalaista affiniteettia albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin. Mirabegroni jakautuu erytrosyytteihin. ^{14}C -mirabegronin *in vitro* -erytrosyyttipitoisuudet olivat noin kaksi kertaa suuremmat kuin plasmassa.

Tabletit tai rakeet oraalisuspensiota varten

Pediatriset potilaat

Mirabegronin jakautumistilavuus oli suhteellisen suuri, ja se suureni painon noustessa allometristen periaatteiden mukaisesti populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Iällä, sukupuolella ja potilaspopulaatiolla ei ollut vaikutusta jakautumistilavuuteen, kun mahdolliset painoerot oli otettu huomioon.

Biotransformaatio

Mirabegroni metaboloituu useiden reittien, kuten dealkylaation, oksidaation, (suoran) glukuronidaation ja amidihydrolyysin, kautta. Mirabegroni on tärkein kiertävä komponentti ^{14}C -mirabegronin kerta-annoksen jälkeen. Aikuisten ihmisten plasmassa todettiin kaksi keskeistä metaboliittia; molemmat ovat vaiheen 2 glukuronideja, jotka muodostavat 16 % ja 11 % kokonaispitoisuudesta. Nämä metaboliitit eivät ole farmakologisesti aktiivisia.

In vitro -tutkimuksiin perustuen mirabegroni ei todennäköisesti estä sellaisten samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden metaboliaa, jotka metaboloituvat seuraavien sytokromi P450 -entsyymien välityksellä: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2E1, koska mirabegroni ei estänyt näiden entsyymien toimintaa kliinisesti merkitsevilla pitoisuuksilla. Mirabegroni ei indusoinut CYP1A2:ta eikä CYP3A:ta. Mirabegronin ei odoteta estävän kliinisesti merkitsevästi OCT-välitteistä lääkkeiden kuljetusta.

Vaikka *in vitro* -tutkimukset antavat viitteitä CYP2D6:n ja CYP3A4:n merkityksestä mirabegronin oksidatiivisessa metaboliassa, *in vivo* -tulokset osoittavat, että näiden isoentsyymien vaikutus kokonaiseliminaatiossa on vähäinen. *In vitro*- ja *ex vivo* -tutkimukset ovat osoittaneet butyryylikoliiniesteriäsiin, uridiinidifosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT) ja mahdollisesti alkoholidehydrogenaasin (ADH) osallistuvan mirabegronin metaboliaan CYP3A4:n ja CYP2D6:n lisäksi.

CYP2D6-polymorfismi

Terveillä aikuisilla henkilöillä, jotka ovat genotyypiltään CYP2D6-substraattien (käytetty CYP2D6:n eston korvikkeena) hitaita metaboloijia, heti vapautuvan mirabegronin 160 mg:n kerta-annoksen keskimääräiset C_{max} - ja AUC_{inf}-arvot olivat 14 % ja 19 % suuremmat kuin nopeilla metaboloijilla. Tämä osoittaa, että CYP2D6:n geneettinen polymorfismi vaikuttaa minimaalisesti plasman keskimääräiseen altistumiseen mirabegronille. Mirabegronin yhteisvaikutuksia tunnettujen CYP2D6:n estäjien kanssa ei odotettu esiintyvän, eikä niitä tutkittu. Mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa, kun valmistetta annetaan CYP2D6:n estäjien kanssa, eikä aikuisille potilaille, jotka ovat CYP2D6:n hitaita metaboloijia.

Eliminaatio

Tabletit

Aikuiset

Elimistön kokonaispuhdistuma (CL_{tot}) plasmasta on noin 57 l/h. Terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) on noin 50 tuntia. Munuaispuhdistuma (CL_R) on noin 13 l/h, mikä on lähes 25 % CL_{tot} -puhdistumasta. Mirabegronin eliminaatio munuaisten kautta tapahtuu pääasiassa aktiivisen tiehyterityksen ja glomerulussuodatuksen välityksellä. Muuttumattoman mirabegronin erittyminen virtsaan on annoksesta riippuvainen ja vaihtelee noin 6,0 %:sta 25 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen 12,2 %:iin 100 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen. Kun 160 mg ^{14}C -mirabegronia annettiin terveille vapaaehtoisille, noin 55 % radioaktiivisesta merkkiaineesta todettiin virtsassa ja 34 % ulosteessa. Muuttumattoman mirabegronin osuus virtsan radioaktiivisuudesta oli 45 %, mikä viittaa metaboliitteihin. Ulosteen radioaktiivisuus on pääasiassa peräisin muuttumattomasta mirabegronista.

Tabletit tai rakeet oraalisuspensiota varten

Pediatriset potilaat

Mirabegronin puhdistuman ennakoitiin suurentuvan painavammilla potilailla allometristen periaatteiden mukaisesti populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Annos, lääkemuoto ja ruoan vaikutukset suhteelliseen biologiseen hyötyosuuteen vaikuttivat merkittävästi näennäiseen puhdistumaan. Näennäisen puhdistuman arvoissa oli huomattavaa vaihtelua, mutta näiden biologiseen hyötyosuuteen kohdistuvien vaikutusten takia ne olivat yleisesti ottaen samankaltaisia lapsilla ja nuorilla painoeroista riippumatta.

Ikä

Tabletit

Aikuiset

Mirabegronin ja sen metaboliittien C_{max} - ja AUC-arvot toistuvien suun kautta otettujen annosten jälkeen olivat iäkkäillä vapaaehtoisilla (≥ 65 vuotta) samanlaiset kuin nuoremmilla vapaaehtoisilla (18–45 vuotta).

Tabletit tai rakeet oraalisuspensiota varten

Pediatriset potilaat

Ällä ei ennakoitu olevan mitään vaikutusta mirabegronin tärkeimpiin farmakokineettisiin parametreihin 3 – < 18 vuoden ikäisillä potilailla, kun painoerot oli otettu huomioon. Mallit, joissa oli mukana ikä, eivät tuoneet merkittäviä parannuksia pediatrien potilaiden farmakokineettiseen malliin, mikä viittaa siihen, että painon sisällyttäminen riittää huomioimaan iästä johtuvat erot mirabegronin farmakokinetikassa.

Sukupuoli

Tabletit

Aikuiset

C_{max} -ja AUC-arvot ovat keskimäärin 40–50 % suuremmat naisilla kuin miehillä. C_{max} -ja AUC-arvojen erot sukupuolten välillä johtuvat kehon painossa ja biologisessa hyötyosuudessa ilmenevistä eroista.

Tabletit tai rakeet oraalisuspensiota varten

Pediatriset potilaat

Sukupuolella ei ole merkittävää vaikutusta mirabegronin farmakokinetiikkaan 3 – < 18 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla.

Rotu

Rotu ei vaikuta mirabegronin farmakokinetiikkaan aikuisilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun 100 mg mirabegronia annettiin kerta-annoksena vapaaehtoisille aikuisille tutkittaville, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 60–89 ml/min/1,73 m²), mirabegronin keskimääräiset C_{max}-ja AUC-arvot suurentivat 6 % ja 31 % verrattuna aikuisiin vapaaehtoisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Aikuisilla vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 30–59 ml/min/1,73 m²), C_{max}- ja AUC-arvot suurentivat vastaavasti 23 % ja 66 %. Aikuisilla vapaaehtoisilla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-MDRD 15–29 ml/min/1,73 m²), keskimääräiset C_{max}- ja AUC-arvot olivat 92 % ja 118 % suuremmat. Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) tai jotka tarvitsevat hemodialyysia.

Maksan vajaatoiminta

Kun 100 mg mirabegronia annettiin kerta-annoksena vapaaehtoisille aikuisille tutkittaville, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A), mirabegronin keskimääräiset C_{max}-ja AUC-arvot suurentivat 9 % ja 19 % verrattuna aikuisiin vapaaehtoisiin, joiden maksan toiminta oli normaalia. Aikuisilla vapaaehtoisilla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), keskimääräiset C_{max}- ja AUC-arvot olivat 175 % ja 65 % suuremmat. Mirabegronia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä tutkimuksissa on todettu toksisuuden kohde-elimä, jotka vastaavat kliinisiä havaintoja. Rotilla todettiin ohimenevää maksaentsyymien nousua ja muutoksia hepatosyyteissä (nekroosi ja glykogeenipartikkeleiden väheneminen) ja havaittiin plasman leptiinipitoisuuksien laskua. Rotilla, kaneilla, koirilla ja apinoilla todettiin sykkeen nousua. Genotoksisuus- ja karsinogeenisuustutkimuksissa ei ole ilmennyt genotoksisia eikä karsinogeenisiä vaikutuksia *in vivo*.

Mirabegroni ei vaikuttanut havaittavasti gonadotrooppisten hormonien tai sukupuolisteroidien pitoisuuksiin. Lisäksi hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei todettu melkein tappavilla annoksilla (vastaava annos ihmisellä oli 19 kertaa ihmiselle suositeltua enimmäisannosta (MHRD) suurempi). Kaneille tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä selvittäneessä tutkimuksessa raportoitiin sydämen epämuodostumia (aortan laajentumista, sydämen suurentumista) koskevia keskeisiä löydöksiä (systemiset altistustasot 36-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Lisäksi kaneilla todettiin epämuodostumia keuhkoissa (puuttuva keuhkon lisälohko) ja lisääntyntä implantaation jälkeistä munasolujen tuhoutumista (systemiset altistustasot 14-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Rotilla kuvattiin korjautuvaan luutumiseen liittyviä vaikutuksia (aaltoilevat kylkiluut, viivästynyt luutuminen, vähentynyt rintalastaan luutuneiden kylkiluiden määrä, vähentynyt luutuneiden kämmenluiden tai jalkapöytäluiden määrä) (systemiset altistustasot 22-kertaiset verrattuna ihmisen enimmäisaltistukseen). Havaittu alkioon ja sikiöön kohdistuva toksisuus ilmeni annoksilla, jotka liittyvät emoon kohdistuvaan toksisuuteen. Kaneilla todettujen, sydämeen ja verisuoniin liittyvien epämuodostumien todettiin välittyvän beeta-1-adrenoreseptorin aktivaation kautta.

Nuorilla rotilla todettu yleinen turvallisuusprofiili oli verrattavissa aikuisilla eläimillä todettuun

turvallisuusprofiiliin. Nuorilla rotilla suun kautta 13 viikon ajan annettu mirabegroni aiheutti maksaentsyymiarvojen kohoamista sekä maksan painon suurenemista ilman histopatologisia löydöksiä systeemisillä altistuksilla, jotka olivat noin 12 kertaa korkeammat kuin ennustettu ihmisen systeeminen altistus lapsilla. Toistuvilla annoksilla tehdyissä turvallisuustutkimuksissa nuorilla rotilla ei ilmennyt vaikutuksia fyysiseen kehitykseen tai sukupuoliseen kypsymiseen. Mirabegronin antaminen vieroituksesta sukukypsyysasteen asti ei vaikuttanut parittelukykyyn, hedelmällisyyteen eikä alkion- ja sikiönkehitykseen. Mirabegronin anto lisäsi lipolyysiä ja ruoankulutusta sekä vähensi painonnousua nuorilla rotilla.

Radioaktiivisella merkkiaineella merkityllä mirabegronilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kantayhdiste ja/tai sen metaboliitit erittyvät rottien maitoon tasoilla, jotka olivat noin 1,7 kertaa suuremmat kuin plasmatasot neljä tuntia antamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumpolystyreenisulfonaatti
Kloorivetyhappo, laimea
Ksantaanikumi
Hypromelloosi
Mannitoli (E421)
Magnesiumstearaatti
Asesulfaamikalium
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Etyyliparahydroksibentsoaatti (E214)
Simetikoni
Piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton pullo

3 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttökuntoon saatettua suspensiota saa säilyttää alle 25 °C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan suspension valmistuspäivästä. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä pullo avaamattomassa suojapussissa käyttökuntoon saattamiseen asti. Herkkä kosteudelle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Betmiga-rakeista on saatavana kaksi eri pakkaustyyppiä, joista molemmat sisältävät useita valmisteen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavia osia. Ensimmäinen pakkaustyyppi sisältää:

- Kotelossa: suojapussi, 5 ml:n mittaruisku, sovitin ja pakkausseloste

- Suojapussissa: lääkemitta, kullanruskea polyeteenitereftalaatista (PET) valmistettu pullo (118 ml), jossa polypropeenista (PP) valmistettu kierrekorkki ja kuiva-aine.

Toinen pakkaustyyppi sisältää:

- Kotelossa: suojapussi, 5 ml:n mittaruisku, sovitin ja pakkausseloste
- Suojapussissa: kullanruskea polyeteenitereftalaatista (PET) valmistettu pullo (118 ml), jossa polypropeenista (PP) valmistettu kierrekorkki ja kuiva-aine.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Lääkemitassa on 10 ml:n mitta-asteikko (60 ml:aan asti) ja mittaruiskussa 0,1 ml:n ja 0,5 ml:n mitta-asteikko (5 ml:aan asti).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Säilytä mittaruisku ja sovitin puhtaassa ja kuivassa paikassa suojattuna auringonvalolta ja lämmöltä.

Käytä lääkemittaa (jos mukana pakkauksessa) rakeiden käyttökuntoon saattamiseen ennen lääkkeen antoa (ks. ohjeet käyttökuntoon saattamisesta jäljempänä). Kun oraalisuspensio on saatettu käyttökuntoon 100 ml:lla vettä, se on vaalean kellanruskea suspensio.

Kun rakeet on saatettu käyttökuntoon, ravista pulloa voimakkaasti 1 minuutin ajan ennen jokaista käyttökertaa. Oikean annoksen mittaamiseen ja antoon tulee käyttää Betmiga-rakeiden kanssa toimitettavaa mittaruiskua ja sovitinta.

Ohjeet käyttökuntoon saattamisesta

1. Avaa kotelo ja ota suojapussi, ruisku ja sovitin. Pidä pullo avaamattomassa suojapussissa käyttökuntoon saattamiseen asti.
2. Kun olet valmis saattamaan valmisteeseen käyttökuntoon, avaa suojapussi ja ota pullo ja lääkemitta.
3. Hävitä tyhjä suojapussi ja kuiva-aine. Kuiva-ainepakkausta ei saa niellä.
4. Naputa suljetun pullon yläosaa useita kertoja, jotta rakeet irtoavat.
5. Aseta pullo tasaiselle alustalle ja poista korkki.
6. Mittaa yhteensä 100 ml vettä ja kaada se pulloon. Jos pakkauksessa on lääkemitta, mittaa sillä ensin 50 ml vettä ja kaada vesi pulloon. Mittaa sitten vielä toiset 50 ml vettä ja kaada se pulloon.
7. Kiinnitä korkki takaisin pulloon. Ravista heti pulloa voimakkaasti 1 minuutin ajan ja anna sen sitten seistä 10–30 minuutin ajan. Ravista sitten pulloa voimakkaasti uudelleen 1 minuutin ajan.
8. Merkitse pullon etikettiin päivämäärä, joka on 28 päivää käyttökuntoon saattamisesta.
9. Aseta pullo tasaiselle alustalle ja poista korkki.
10. Paina sovitin tiukasti pullon kaulaan.
11. Varmista, että sovittimen yläosa on samassa tasossa pullon kaulan yläosan kanssa. Sovitin jätetään pullon kaulaan 28 päivän kestoajan loppuun asti.
12. Kiinnitä korkki takaisin pulloon.

Mittaruiskun puhdistaminen

Puhdista mittaruisku lämpimällä vedellä käytön jälkeen.

Mittaruiskua voidaan käyttää pullon avaamisen jälkeen koko 28 päivän kestoajan loppuun asti (ks. kohta 6.3).

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Käyttämätön lääkevalmiste on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua käyttökuntoon saattamisesta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. joulukuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO LÄIPAINOPAKKAUKSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Betmiga 25 mg depottabletti
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 25 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 depottablettia
20 depottablettia
30 depottablettia
50 depottablettia
60 depottablettia
90 depottablettia
100 depottablettia
200 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nieltävä kokonaisena. Ei saa murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

betmiga 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}
SN: {numero}
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO LÄIPAINOPAKKAUKSIA VARTEN****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Betmiga 50 mg depottabletti
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 50 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 depottablettia
20 depottablettia
30 depottablettia
50 depottablettia
60 depottablettia
90 depottablettia
100 depottablettia
200 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Nieltävä kokonaisena. Ei saa murskata.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

betmiga 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 25 mg depottabletti
mirabegroni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 50 mg depottabletti
mirabegroni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Astellas Pharma Europe B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 8 mg/ml rakeet depotoraalisuspensiota varten
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pullo sisältää 830 mg mirabegronia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi pullo sisältää 105 ml oraalisuspensiota.
1 ml oraalisuspensiota sisältää 8 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää (E214) ja (E218).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet depotoraalisuspensiota varten.
1 pullo sisältää 8,3 g rakeita.
1 pullo ja 1 lääkemitta suojapussissa, 5 ml:n mittaruisku, 1 sovitin.
105 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta, kun saatettu ensin käyttökuntoon 100 ml:lla vettä
Ravista voimakkaasti 1 minuutin ajan ennen jokaista käyttökertaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuiva-ainepakkausta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttökuntoon saatettua suspensiota saa säilyttää alle 25 °C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan

käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätä.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä pullo avaamattomassa suojapussissa käyttökuntoon saattamiseen asti. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

betmiga 8 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SUOJAPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga-rakeet depotoraalisuspensiota varten
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet depotoraalisuspensiota varten.
1 pullo
105 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Kuiva-ainepakkausta ei saa niellä.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä pullo avaamattomassa suojapussissa käyttökuntoon saattamiseen asti.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN
TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI,
JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Betmiga 8 mg/ml rakeet depotoraalisuspensiota varten
mirabegroni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pullo sisältää 830 mg mirabegronia.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi pullo sisältää 105 ml oraalisuspensiota. Yksi ml
oraalisuspensiota sisältää 8 mg mirabegronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää etyyliiparahydroksibentsoattia (E214) ja metyyliiparahydroksibentsoattia (E218).
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet depotoraalisuspensiota varten.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta, kun saatettu ensin käyttökuntoon 100 ml:lla vettä.
Ravista voimakkaasti 1 minuutin ajan ennen jokaista käyttökertaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttökuntoon saatettua suspensiota saa säilyttää alle 25 °C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan
käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätä.

Hävitettävä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä pullo avaamattomassa suojapussissa käyttökuntoon saattamiseen asti. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääke on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Betmiga 25 mg depottabletit Betmiga 50 mg depottabletit mirabegroni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Betmiga on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Betmiga-valmistetta
3. Miten Betmiga-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Betmiga-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Betmiga on ja mihin sitä käytetään

Betmiga-valmisteen vaikuttava aine on mirabegroni. Se on virtsarakon lihaksia rentouttava aine (ns. beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti), joka hillitsee yliaktiivisen rakon toimintaa ja hoitaa siihen liittyviä oireita sekä vähentää virtsarakon detrusor-lihaksen hermoperäistä (neurogeenistä) yliaktiivisuutta.

Betmiga-valmistetta käytetään:

- yliaktiivisen virtsarakon aiheuttamien oireiden hoitoon aikuisille.
Näitä oireita ovat: äkillinen virtsaamistarve (virtsapakko), tihentynyt virtsaamistarve (tiheävirtsaus), kyvyttömyys kontrolloida rakon tyhjenemistä (pakkoinkontinenssi).
- virtsarakon detrusor-lihaksen neurogeenisen yliaktiivisuuden hoitoon 3 – < 18 vuoden ikäisille lapsille. Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus on tila, jossa virtsarakko supistelee tahattomasti synnynnäisen häiriön tai virtsarakon toimintaa hallitsevien hermojen vaurioitumisen takia. Hoitamattomana detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus voi vahingoittaa virtsarakkoa ja/tai munuaisia. Betmiga-valmisteen avulla pyritään lisäämään virtsarakossa pysyvän virtsan määrää ja vähentämään virtsankarkailua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Betmiga-valmistetta

Älä ota Betmiga-valmistetta

- jos olet allerginen mirabegronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on erittäin korkea kontrolloimaton verenpaine.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Betmiga-valmistetta, jos:

- sinulla on vaikeuksia tyhjentää virtsarakkosi, jos sinulla on heikko virtsasuihku, tai jos käytät muita lääkkeitä, kuten antikolinergeja, yliaktiivisen rakon tai detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoitoon
- sinulla on munuais- tai maksavaivoja. Lääkärisi saattaa joutua pienentämään annostasi tai hän saattaa pyytää sinua olemaan ottamatta Betmiga-valmistetta, erityisesti silloin, jos käytät muita lääkkeitä, kuten itrakonatsolia, ketokonatsolia (sieni-infektiot), ritonaviiria (HIV/AIDS) tai klaritromysiiniä (bakteeri-infektiot). Kerro lääkärille käyttämästäsi lääkkeistä.
- sinulla on EKG:hen (sydänkäyrään) liittyviä poikkeavuuksia, jotka tunnetaan QT-ajan pidentymisenä tai käytät sellaista lääkettä, jonka tiedetään aiheuttavan tätä, esim.
 - o sydämen rytmihäiriöihin käytettävät lääkkeet, kuten kinidiini, sotaloli, prokainamidi, ibutilidi, flekainidi, dofetilidi ja amiodaroni;
 - o allergiseen nuhaan käytettävät lääkkeet;
 - o psykoosilääkkeet (psykykkisiin sairauksiin käytettävät lääkkeet), kuten tioridatsiini, mesoridatsiini, haloperidoli ja klooripromatsiini;
 - o infektiolääkkeet, kuten pentamidiini, moksifloksasiini, erytromysiini ja klaritromysiini.

Betmiga voi aiheuttaa verenpaineen nousua tai pahentaa verenpainettasi, jos olet aiemmin kärsinyt korkeasta verenpaineesta. On suositeltavaa, että lääkäri tarkistaa verenpaineesi tämän lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18 vuoden ikäisille lapsille tai nuorille yliaktiivisen virtsarakon hoitoon, koska Betmiga-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tässä ryhmässä ei ole varmistettu.

Betmiga-valmistetta ei saa käyttää detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoitoon alle 3 vuoden ikäisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Betmiga

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Betmiga saattaa vaikuttaa muihin lääkkeisiin, ja muut lääkkeet saattavat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

- Kerro lääkärille, jos käytät tioridatsiinia (psykykkiseen sairauteen käytettävä lääke), propafenonia tai flekainidia (rytmihäiriölääkkeitä), imipramiinia tai desipramiinia (masennuslääkkeitä). Näiden lääkkeiden vuoksi lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostusta.
- Kerro lääkärille, jos käytät digoksiinia (sydämen vajaatoimintaan tai rytmihäiriöihin käytettävä lääke). Lääkäri seuraa tämän lääkkeen pitoisuutta veressä. Jos arvo on raja-arvojen ulkopuolella, lääkärisi saattaa muuttaa digoksiiniannosta.
- Kerro lääkärille, jos käytät dabigatraanieteksilaaattia (lääke, jota käytetään pienentämään aivoveritulpan ja muiden veritulppien riskiä potilailla, joilla on sydämen rytmihäiriöitä (eteisvärinä) ja muita riskitekijöitä). Lääkäri saattaa joutua muuttamaan tämän lääkkeen annostusta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, sinun ei pidä ottaa Betmiga-valmistetta.

Jos imetät, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. On todennäköistä, että tämä lääke erittyy äidinmaitoon. Sinun tulee yhdessä lääkärisi kanssa päättää, otatko Betmiga-valmistetta vai imetätkö. Sinun ei pitäisi tehdä molempia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei ole näyttöä siitä, että tämä lääke vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

3. Miten Betmiga-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Käyttö yliaktiivisesta virtsarakosta kärsivillä aikuisilla

Suositeltu annos on yksi 50 mg:n tabletti suun kautta kerran vuorokaudessa. Jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja, lääkärisi saattaa joutua pienentämään annoksesi yhteen 25 mg:n tablettiin suun kautta kerran vuorokaudessa. Sinun tulee ottaa lääke nesteen kera ja niellä tabletti kokonaisena. Älä murskaa tai pureskele tablettia. Betmiga voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Käyttö detrusorin neurogeenisestä yliaktiivisuudesta kärsivillä lapsilla ja nuorilla (3 – < 18 vuoden ikäisillä)

Ota tämä lääke suun kautta kerran vuorokaudessa. Sinun tulee ottaa lääke nesteen kera ja niellä tabletti kokonaisena. Älä murskaa tai pureskele tablettia. Betmiga otetaan ruoan kanssa. Lääkäri kertoo, mitä annosta sinun/lapsesi pitää ottaa. Lääkäri laskee painon perusteella potilaalle oikean annoksen. Noudata lääkärin ohjeita huolellisesti.

Jos otat enemmän Betmiga-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinulle on neuvottu tai jos joku muu on vahingossa ottanut sinun tablettejasi, ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaalaan neuvojen saamista varten.

Yliannoksen oireita voivat olla voimistuneet sydämenlyönnit, nopeutunut syke tai kohonnut verenpaine.

Jos unohdat ottaa Betmiga-valmistetta

Jos unohdat ottaa tämän lääkkeen, ota unohtunut annos niin pian kuin muistat. Jos seuraavaan annokseen on alle 12 tuntia, jätä annos väliin ja jatka lääkkeen ottamista normaalin aikataulun mukaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos olet unohtanut useita annoksia, kerro tästä lääkärillesi ja noudata hänen antamia ohjeita.

Jos lopetat Betmiga-valmisteen oton

Älä lopeta Betmiga-valmisteen käyttöä heti, vaikka et huomaisikaan välitöntä vaikutusta. Virtsarakon mukautuminen saattaa viedä aikaa. Jatka tablettien ottamista. Älä lopeta niiden käyttöä, vaikka virtsarakon tila paranee. Hoidon lopettaminen saattaa johtaa yliaktiivisen rakon oireiden tai detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden palaamiseen.

Älä lopeta Betmiga-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa, sillä yliaktiivisen rakon oireet tai detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus saattavat palata.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimpana haittavaikutuksena saattaa ilmetä epäsäännöllinen sydämensyke (eteisvärinä). Tämä on harvinainen haittavaikutus (saattaa esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta), mutta **jos tämä haittavaikutus ilmenee, lopeta lääkkeen käyttö heti ja hakeudu nopeasti lääkärin hoitoon.**

Jos sinulla on päänsärkyä, erityisesti äkillistä, migreenityyppistä (jyskyttävää) päänsärkyä, kerro tästä lääkärille. Tämä saattaa olla merkki vaarallisen korkeasta verenpaineesta.

Muut haittavaikutukset:

Yleiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10:stä)

- tulehdus virtsaa kuljettavissa kudoksissa (virtsatieinfektiot)
- päänsärky
- heitehuimaus
- nopeutunut sydämensyke (takykardia)
- pahoinvointi
- ummetus
- ripuli.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 100:sta)

- emätintulehdus
- virtsarakkotulehdus (kystiitti)
- sydämen sykkimisen tunteminen (sydämentykytys)
- sydämen rytmihäiriö (eteisvärinä)
- ruoansulatushäiriöt (dyspepsia)
- mahatulehdus (gastriitti)
- kutina, ihottuma tai nokkosrokko (urtikaria, ihottuma, makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutina)
- nivelten turpoaminen
- ulkosynnyttimien tai emättimen kutina (vulvovaginaalinen kutina)
- kohonnut verenpaine
- maksaentsyymien kohoaminen (GGT, ASAT ja ALAT).

Harvinaiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 1 000:sta)

- silmäluomien turpoaminen (silmluomien edeema)
- huulten turpoaminen (huulten edeema)
- pienten verisuonten tulehdus, lähinnä iholla (leukosytoklastinen vaskuliitti)
- pienet, purppuranväriset täplät iholla (purppura)
- nesteen kertymisestä aiheutuva ihon syvempien kerrosten turpoaminen, jota voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, esim. kasvoissa, kielessä tai nielussa ja joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia (angioedeema)
- kyvyttömyys tyhjentää virtsarakkoa kokonaan (virtsaumpi).

Hyvin harvinaiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10 000:sta)

- erittäin korkea verenpaine (verenpainekriisi).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- unettomuus
- sekavuus.

Betmiga saattaa lisätä mahdollisuutta, ettet saa tyhjennettyä virtsarakkoasi, jos sinulla on virtsarakon ulosvirtauseste tai jos käytät muita lääkkeitä yliaktiivisen rakon hoitoon. Kerro lääkärille heti, jos et pysty tyhjentämään virtsarakkoasi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Betmiga-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa tai läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Betmiga sisältää

- Vaikuttava aine on mirabegroni.
Betmiga 25 mg depottabletit
Yksi tabletti sisältää 25 mg mirabegronia.
Betmiga 50 mg depottabletit
Yksi tabletti sisältää 50 mg mirabegronia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: makrogolit, hydroksiipropyyliselluloosa, butyylihydroksitolueeni, magnesiumstearaatti
Kalvopäällyste: hypromelloosi, makrogoli, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172) (vain 25 mg:n tabletti)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Betmiga 25 mg depottabletit ovat soikeita, ruskeita, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on samalla puolella kohokuviona yrityksen logo ja merkintä ”325”.

Betmiga 50 mg depottabletit ovat soikeita, keltaisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joissa on samalla puolella kohokuviona yrityksen logo ja merkintä ”355”.

Betmiga on saatavana alumiini/alumiini -läpipainopakkauksissa, joissa on 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 tai 200 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä omassa maassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2

7942 JG Meppel
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Betmiga 8 mg/ml rakeet depotoraalisuspensiota varten mirabegroni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Betmiga on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Betmiga-valmistetta
3. Miten Betmiga-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Betmiga-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Betmiga on ja mihin sitä käytetään

Betmiga-valmisteen vaikuttava aine on mirabegroni. Se on virtsarakon lihaksia rentouttava aine (ns. beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti), joka vähentää detrusorin neurogeenistä yliaktiivisuutta.

Betmiga-valmistetta käytetään detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoitoon 3–18 vuoden ikäisille lapsille. Detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus on tila, jossa virtsarakko supistelee tahattomasti synnynnäisen häiriön tai virtsarakon toimintaa hallitsevien hermojen vaurioitumisen takia. Hoitamattomana detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus voi vahingoittaa virtsarakkoa ja/tai munuaisia. Betmiga-valmisteen avulla pyritään lisäämään virtsarakossa pysyvän virtsan määrää ja vähentämään virtsankarkailua.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Betmiga-valmistetta

Älä ota Betmiga-valmistetta

- jos olet allerginen mirabegronille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on erittäin korkea hallitsematon verenpaine.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Betmiga-valmistetta, jos:

- sinulla on vaikeuksia tyhjentää virtsarakkosi, jos sinulla on heikko virtsasuihku, tai jos käytät muita lääkkeitä, kuten antikolinergeja, detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoitoon.
- sinulla on munuais- tai maksavaivoja. Lääkärisi saattaa joutua pienentämään annostasi tai hän saattaa pyytää sinua olemaan ottamatta Betmiga-valmistetta, erityisesti silloin, jos käytät muita lääkkeitä, kuten itrakonatsolia, ketokonatsolia (sieni-infektiot), ritonaviiria (HIV/AIDS) tai klaritromysiiniä (bakteeri-infektiot). Kerro lääkärille käyttämästäsi lääkkeitä.
- sinulla on EKG:hen (sydänkäyrään) liittyviä poikkeavuuksia, jotka tunnetaan QT-ajan pidentymisenä, tai käytät sellaista lääkettä, jonka tiedetään aiheuttavan tätä, kuten:

- sydämen rytmihäiriöihin käytettävät lääkkeet, kuten kinidiini, sotaloli, prokainamidi, ibutilidi, flekainidi, dofetilidi ja amiodaroni
- allergiseen nuhaan käytettävät lääkkeet
- psykoosilääkkeet (psykykisiin sairauksiin käytettävät lääkkeet), kuten tioridatsiini, mesoridatsiini, haloperidoli ja klooripromatsiini
- infektiolääkkeet, kuten pentamidiini, moksifloksasiini, erytromysiini ja klaritromysiini.

Betmiga voi aiheuttaa verenpaineen nousua tai pahentaa verenpainettasi, jos olet aiemmin kärsinyt korkeasta verenpaineesta. On suositeltavaa, että lääkäri tarkistaa verenpaineesi tämän lääkkeen käytön aikana.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18 vuoden ikäisille lapsille tai nuorille yliaktiivisen virtsarakon hoitoon, koska Betmiga-valmisteen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu.

Betmiga-valmistetta ei saa käyttää detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden hoitoon alle 3 vuoden ikäisille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Betmiga

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Betmiga saattaa vaikuttaa muihin lääkkeisiin, ja muut lääkkeet saattavat vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.

- Kerro lääkärille, jos käytät tioridatsiinia (psykykiseen sairauteen käytettävä lääke), propafenonia tai flekainidia (rytmihäiriölääkkeitä), imipramiinia tai desipramiinia (masennuslääkkeitä). Näiden lääkkeiden vuoksi lääkäri saattaa joutua muuttamaan annostusta.
- Kerro lääkärille, jos käytät digoksiinia (sydämen vajaatoimintaan tai rytmihäiriöihin käytettävä lääke). Lääkäri seuraa tämän lääkkeen pitoisuutta veressä. Jos arvo on raja-arvojen ulkopuolella, lääkärisi saattaa muuttaa digoksiiniannosta.
- Kerro lääkärille, jos käytät dabigatraanieteksilaattia (lääke, jota käytetään pienentämään aivoveritulpan ja muiden veritulppien riskiä potilailla, joilla on sydämen rytmihäiriöitä (eteisvärinä) ja muita riskitekijöitä). Lääkäri saattaa joutua muuttamaan tämän lääkkeen annostusta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, sinun ei pidä ottaa Betmiga-valmistetta.

Jos imetat, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen ottoa. On todennäköistä, että tämä lääke erittyy äidinmaitoon. Sinun tulee yhdessä lääkärisi kanssa päättää, otatko Betmiga-valmistetta vai imetätkö. Sinun ei pitäisi tehdä molempia.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei ole näyttöä siitä, että tämä lääke vaikuttaisi ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

Betmiga sisältää etyyliiparahydroksibentsoaattia (E214), metyyliiparahydroksibentsoaattia (E218) ja natriumia

Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 10 ml oraalisuspensiota eli sen voidaan sanoa olevan “natriumiton”.

3. Miten Betmiga-valmistetta otetaan

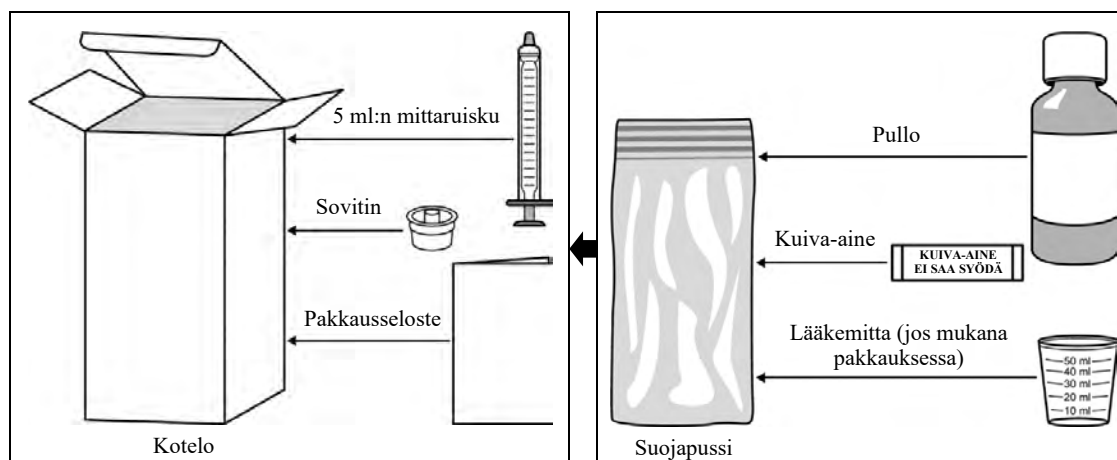
Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota tämä lääke suun kautta kerran vuorokaudessa. Betmiga otetaan ruoan kanssa. Lääkäri kertoo, mitä annosta sinun/lapsesi pitää ottaa. Lääkäri laskee painon perusteella potilaalle oikean annoksen. Noudata lääkärin ohjeita huolellisesti.

Betmiga-valmisteen ottaminen mittaruiskun avulla

Apteekkihenkilökunta huolehtii yleensä valmisteen käyttökuntoon saattamisesta, mutta aina se ei ole mahdollista. Jos apteekkihenkilökunta ei voi saattaa valmistetta käyttökuntoon, käytä pakkauksessa olevaa lääkemittaa käyttökuntoon saattamiseen tarvittavan vesimäärän mittaamiseen.

Käytä oikean annoksen mittaamiseen ja antoon Betmiga-rakeiden kanssa toimitettavaa mittaruiskua ja sovitinta. Jos tarvitsemasi vuorokausiannos on yli 5 ml, sinun on käytettävä mittaruiskua kaksi kertaa, jotta saat otettua koko annoksen. Pakkaukseen sisältyvät tarvikkeet on lueteltu alla:



Huomautus: lääkemitta (jos mukana pakkauksessa), pullo ja kuiva-aine on pakattu suojapussiin. Suojapussi, mittaruisku, sovitin ja pakkausseloste on pakattu koteloon.

Betmiga-rakeita depotoraalisuspensiota varten sisältävän pullon valmistelu ensimmäistä käyttökertaa varten (lääkemitta mukana pakkauksessa)

Huomautus: Jos apteekkihenkilökunta on jo saattanut valmisteen käyttökuntoon, voit jättää tämän osion väliin ja siirtyä seuraavaan osioon (Ennen jokaista suun kautta tapahtuvaa antokertaa).

- 1.
- Avaa kotelo ja ota suojaussi, ruisku ja sovitin.
 - Pidä pullo avaamattomassa suojaussissa käyttökuntoon saattamiseen asti.
 - Avaa suojaussi ja ota pullo ja lääkemitta.

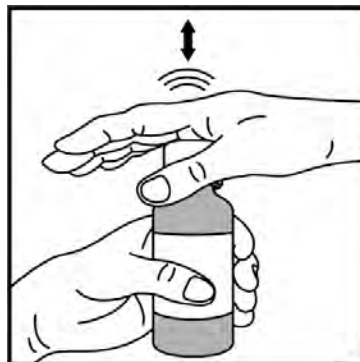


- 2.
- Hävitä tyhjä suojaussi ja kuiva-aine. Kuiva-ainepakkausta ei saa niellä.

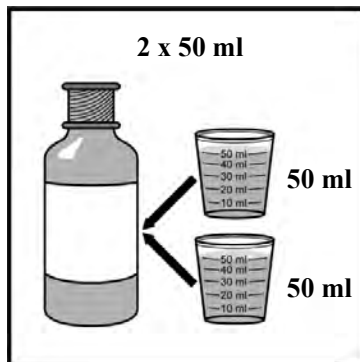


KUIVA-AINE
EI SAA SYÖÄ

- 3.
- Naputa suljetun pullon yläosaa useita kertoja, jotta rakeet irtoavat.
 - Aseta pullo tasaiselle alustalle ja poista korkki.



- 4.
- Mittaa lääke mitalla 50 ml vettä ja kaada se pulloon.
 - Mittaa sitten lääke mitalla vielä toiset 50 ml vettä ja kaada se pulloon. Pulloon lisätään siis yhteensä 100 ml vettä.



5. - Kiinnitä korkki takaisin pulloon. - Ravista heti pulloa voimakkaasti 1 minuutin ajan ja anna sen sitten seistä 10–30 minuutin ajan. - Ravista sitten pulloa voimakkaasti uudelleen 1 minuutin ajan.	 Ravista voimakkaasti 1 minuutin ajan Anna seistä 10– 30 minuutin ajan Ravista voimakkaasti 1 minuutin ajan
6. Merkitse pullon etikettiin päivämäärä, joka on 28 päivää käyttökontoon saattamisesta.	
7. - Aseta pullo tasaiselle alustalle ja poista korkki. - Paina sovitin tiukasti pullon kaulaan. - Varmista, että sovittimen yläosa on samassa tasossa pullon kaulan yläosan kanssa. Sovitin jätetään pullon kaulaan 28 päivän kestoajan loppuun asti. - Kiinnitä korkki takaisin pulloon.	

Ennen jokaista suun kautta tapahtuvaa antokertaa

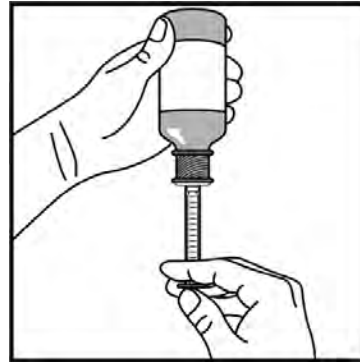
Huomautus: ravista pulloa voimakkaasti 1 minuutin ajan joka päivä, jotta rakeet pysyvät suspensiona.

1. - Ravista pulloa voimakkaasti 1 minuutin ajan. - Anna pullon seistä, kunnes suspension pinnalla ei ole enää vaahtoa (noin 1–2 minuutin ajan).	
--	--

- 2.
- Poista pullon korkki.
 - Työnnä mittaruiskun kärki pullon sovittimen keskellä olevaan aukkoon, kunnes se on tiukasti paikoillaan.
 - Älä vedä ruiskun mäntää.

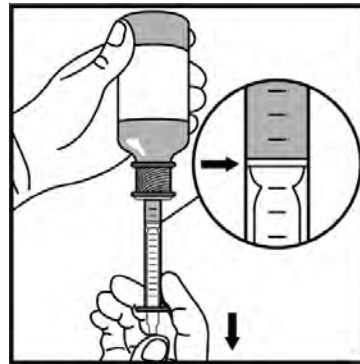


- 3.
- Käännä pullo ja ruisku varovasti ylösalaisin.

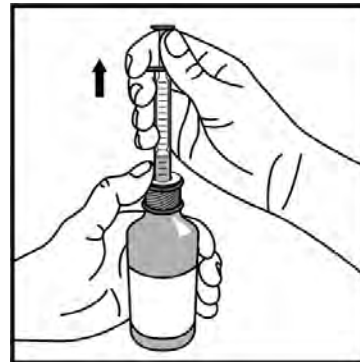


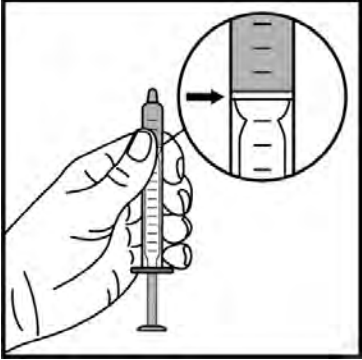
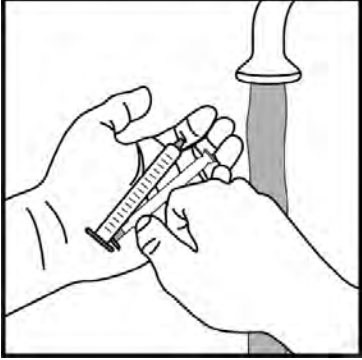
- 4.
- Vedä ruiskun mäntää hitaasti vetääksesi ylösalaisin olevasta pullosta ruiskuun lääkärin määräämän annoksen. Lääke on otettava 1 tunnin sisällä ruiskuun siirtämisestä.
 - Jos lääkärin määräämä annos on yli 5 ml, ruiskua on käytettävä kaksi kertaa.

Jos annos on esimerkiksi 8 ml, vedä ruiskuun ensin 5 ml ja anna lääke. Tämän jälkeen vedä ruiskuun 3 ml ja anna lääke uudelleen.



- 5.
- Jätä ruisku paikoilleen ja käännä pullo pystyasentoon. Varmista, että ruiskun mäntä ei liiku.
 - Irrota ruisku varovasti sovittimesta.
 - Kun annos on annettu, sulje pullo korkilla.



6. • Jos ruiskuun on vedetty vahingossa liikaa lääkettä, poista ylimäärä.	
7. • Varmista, että olet mitannut oikean annoksen.	
8. • Vie ruisku suuhun ja anna lääke painamalla mäntä varovasti pohjaan.	
9. • Pura ruisku osiin ja huuhtelee lämpimällä vedellä. • Anna ruiskun kuivua ennen kuin käytät sitä uudelleen.	

Tätä lääkettä ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Jos otat enemmän Betmiga-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut liian paljon Betmiga-valmistetta tai jos joku muu on vahingossa ottanut Betmiga-valmistetta, ota välittömästi yhteys lääkäriin, apteekkiin tai sairaalaan neuvon saamista varten.

varten.

Yliannoksen oireita voivat olla voimistuneet sydämenlyönnit, nopeutunut syke tai kohonnut verenpaine.

Jos unohdat ottaa Betmiga-valmistetta

Jos unohdat ottaa lääkettä, ota unohtunut annos, paitsi jos annoksen unohtamisesta on kulunut yli 12 tuntia. Jos yli 12 tuntia on kulunut, jätä annos väliin ja jatka lääkkeen ottamista normaalin aikataulun mukaisesti.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Jos olet unohtanut useita annoksia, kerro tästä lääkärillesi ja noudata hänen antamia ohjeita.

Jos lopetat Betmiga-valmisteen oton

Älä lopeta Betmiga-hoitoa, vaikka et huomaisikaan välitöntä vaikutusta. Virtsarakon mukautuminen saattaa viedä aikaa. Jatka lääkkeen ottamista. Älä lopeta lääkkeen ottamista, vaikka virtsarakon tila paranee. Hoidon lopettaminen saattaa johtaa detrusorin neurogeenisen yliaktiivisuuden palaamiseen.

Älä lopeta Betmiga-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa, sillä detrusorin neurogeeninen yliaktiivisuus saattaa palata.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimpana haittavaikutuksena saattaa ilmetä epäsäännöllinen sydämensyke (eteisvärinä). Tämä on melko harvinainen haittavaikutus (saattaa esiintyä enintään yhdellä sadasta potilaasta), mutta **jos tämä haittavaikutus ilmenee, lopeta lääkkeen käyttö heti ja hakeudu nopeasti lääkärin hoitoon.**

Jos sinulla on päänsärkyä, erityisesti äkillistä, migreenityyppistä (jyskyttävää) päänsärkyä, kerro tästä lääkärille. Tämä saattaa olla merkki vaarallisen korkeasta verenpaineesta.

Muut haittavaikutukset:

Yleiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10:stä)

- tulehdus virtsaa kuljettavissa kudoksissa (virtsatieinfektiot)
- päänsärky
- heitehuimaus
- nopeutunut sydämensyke (takykardia)
- pahoinvointi
- ummetus
- ripuli.

Melko harvinaiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 100:sta)

- emätintulehdus
- virtsarakkotulehdus (kystiitti)
- sydämen sykkinnän tunteminen (sydämentykytys)
- sydämen rytmihäiriö (eteisvärinä)
- ruoansulatushäiriöt (dyspepsia)
- mahatulehdus (gastriitti)

- kutina, ihottuma tai nokkosrokko (urtikaria, ihottuma, makulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutina)
- nivelten turpoaminen
- ulkosynnyttimien tai emättimen kutina (vulvovaginaalinen kutina)
- kohonnut verenpaine
- maksaentsyymien kohoaminen (GGT, ASAT ja ALAT).

Harvinaiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 1 000:sta)

- silmäluomien turpoaminen (silmluomien edeema)
- huulten turpoaminen (huulten edeema)
- pienten verisuonten tulehdus, lähinnä iholla (leukosytoklastinen vaskuliitti)
- pienet, purppuranväriset täplät iholla (purppura)
- nesteen kertymisestä aiheutuva ihon syvempien kerrosten turpoaminen, jota voi esiintyä missä tahansa kehon osassa, esim. kasvoissa, kielessä tai nielussa ja joka voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia (angioedeema)
- kyvyttömyys tyhjentää virtsarakkoa kokonaan (virtsaumpi).

Hyvin harvinaiset (voivat esiintyä alle 1 henkilöllä 10 000:sta)

- erittäin korkea verenpaine (verenpainekriisi).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- unettomuus
- sekavuus.

Betmiga saattaa lisätä mahdollisuutta, ettet saa tyhjennettyä virtsarakkoasi, jos sinulla on virtsarakon ulosvirtauseste tai jos käytät muita lääkkeitä yliaktiivisen rakon hoitoon. Kerro lääkärille heti, jos et pysty tyhjentämään virtsarakkoasi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Betmiga-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa, suojapussissa tai pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä pullo avaamattomassa suojapussissa käyttökuntoon saattamiseen asti, koska lääkevalmiste on herkkä kosteudelle.

Säilytä mittaruisku puhtaassa ja kuivassa paikassa suojattuna auringonvalolta ja lämmöltä.

Säilytä käyttökuntoon saatettua suspensiota alle 25 °C:ssa enintään 28 vuorokauden ajan suspension valmistuspäivästä. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Käyttämätön lääke on hävitettävä 28 vuorokauden kuluttua käyttökuntoon saattamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Betmiga sisältää

- Vaikuttava aine on mirabegroni. Yksi pullo rakeita depotoraalisuspensiota varten sisältää 830 mg mirabegronia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi pullo sisältää 105 ml oraalisuspensiota. Yksi ml oraalisuspensiota sisältää 8 mg mirabegronia.
- Muut aineet ovat metyyli parahydroksibentsoaatti (E218); etyyli parahydroksibentsoaatti (E214); natriumpolystyreenisulfonaatti; kloorivetyhappo, laimea; ksantaanikumi; hypromelloosi; mannitoli (E421); magnesiumstearaatti; asesulfaamikalium; simetikoni; piidioksidi, kolloidinen, hydratoitu. Ks. kohta 2 ”Betmiga sisältää etyyli parahydroksibentsoaattia (E214), metyyli parahydroksibentsoaattia (E218) ja natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Betmiga-rakeet depotoraalisuspensiota varten ovat kellertävänvalkoisia rakeita. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen oraalisuspensio on vaalean kellanruskea suspensio.

Betmiga-rakeista on saatavana kaksi eri pakkaustyyppiä, joista molemmat sisältävät useita valmisteen käyttökuntoon saattamiseen tarvittavia osia. Ensimmäinen pakkaustyyppi sisältää:

- Kotelossa: suojaussi, 5 ml:n mittaruisku, sovitin ja pakkausseloste.
- Suojapussissa: lääkemitta, kullanruskea polyeteenitereftalaatista (PET) valmistettu pullo (118 ml), jossa polypropeenista (PP) valmistettu kierrekorkki ja kuiva-aine.

Toinen pakkaustyyppi sisältää:

- Kotelossa: suojaussi, 5 ml:n mittaruisku, sovitin ja pakkausseloste.
- Suojapussissa: kullanruskea polyeteenitereftalaatista (PET) valmistettu pullo (118 ml), jossa polypropeenista (PP) valmistettu kierrekorkki ja kuiva-aine.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.