

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

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

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Pailginto atpalaidavimo tabletė.

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

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

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiųjų hiperaktyvi šlapimo pūslė

Betmiga pailginto atpalaidavimo tabletės skirtos simptominiam suaugusiųjų su hiperaktyvios šlapimo pūslės (HŠP) sindromu skubaus noro šlapintis, padidėjusio šlapinimosi dažnio ir (arba) skubaus šlapimo nelaikymo gydymui.

Vaikų neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas

Betmiga pailginto atpalaidavimo tabletės skirtos neurogeninio detruzoriaus hiperaktyvumo (NDH) gydymui vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Hiperaktyvi šlapimo pūslė

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

Vaikų neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas

Betmiga pailginto atpalaidavimo tabletės arba Betmiga granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų, kuriems pasireiškia NDH, gali būti skiriamos atsižvelgiant į paciento kūno svorį. Pailginto atpalaidavimo tabletės gali būti skiriamos 35 kg ar daugiau sveriantiems pacientams; granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai rekomenduojamos mažiau nei 35 kg sveriantiems pacientams. Pacientams, vartojantiems 6 ml

geriamosios suspensijos dozė, galima pereiti prie 25 mg tablečių dozės, o pacientams, vartojantiems 10 ml geriamosios suspensijos dozė, galima pereiti prie 50 mg tablečių dozės.

Rekomenduojama pradinė Betmiga pailginto atpalaidavimo tablečių dozė yra 25 mg vieną kartą per parą su maistu. Prireikus dozė po 4–8 savaikių galima padidinti iki didžiausios 50 mg dozės vieną kartą per parą su maistu. Ilgalaikio gydymo metu pacientus reikia periodiškai (bent vieną kartą per metus arba prireikus dažniau) vertinti, ar gydymą tęsti tikslinga ir ar nereikia koreguoti dozės.

Praleista dozė

Pacientui reikia nurodyti išgerti visas praleistas dozes, išskyrus atvejus, kai nuo praleistos dozės praėjo daugiau nei 12 valandų. Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, praleistos dozės gerti nebereikia, o kitą dozę reikia išgerti įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Betmiga nebuvo tirtas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pacientams, kuriems reikia hemodializės, arba pacientams, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas („Child-Pugh“ C klasė), todėl jo šių populiacijų pacientams vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Toliau esančioje lentelėje pateiktos paros dozės rekomendacijos suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta HŠP ir kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi (žr. 4.4, 4.5 ir 5.2 skyrius).

1 lentelė. Paros dozės rekomendacijos suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta HŠP ir kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Parametras	Klasifikacija	Dozė (mg)
Inkstų funkcijos sutrikimas ⁽¹⁾	Lengvas / vidutinio sunkumo*	50
	Sunkus**	25
	GSIL	Nerekomenduojama
Kepenų funkcijos sutrikimas ⁽²⁾	Lengvas*	50
	Vidutinio sunkumo**	25
	Sunkus	Nerekomenduojama

1. Lengvas / vidutinio sunkumo: aGFG nuo 30 iki 89 ml/min/1,73 m²; sunkus: aGFG nuo 15 iki 29 ml/min/1,73 m².

GSIL: aGFG $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

2. Lengvas: „Child-Pugh“ A klasė; vidutinio sunkumo: „Child-Pugh“ B klasė; sunkus: „Child-Pugh“ C klasė.

* Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo arba kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas ir kurie kartu gauna stiprių CYP3A inhibitorių, rekomenduojama dozė yra ne daugiau kaip 25 mg.

** Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus arba kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių.

Toliau esančioje lentelėje pateiktos paros dozės rekomendacijos vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų, kuriems nustatytas NDH, yra sutrikusi inkstų arba kepenų funkcija ir kurie sveria ne mažiau nei 35 kg (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

2 lentelė. Paros dozės rekomendacijos vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų, kuriems nustatytas NDH, yra sutrikusi inkstų arba kepenų funkcija ir kurie sveria ne mažiau nei 35 kg

Parametras	Klasifikacija	Pradinė dozė (mg)	Didžiausia dozė (mg)
Inkstų funkcijos sutrikimas ⁽¹⁾	Lengvas / vidutinio sunkumo*	25	50
	Sunkus**	25	25
	GSIL	Nerekomenduojama	
Kepenų funkcijos sutrikimas ⁽²⁾	Lengvas*	25	50
	Vidutinio sunkumo**	25	25
	Sunkus	Nerekomenduojama	

1. Lengvas / vidutinio sunkumo: aGFG nuo 30 iki 89 ml/min/1,73 m²; sunkus: aGFG nuo 15 iki 29 ml/min/1,73 m²; GSIL: aGFG < 15 ml/min/1,73 m². Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia.
 2. Lengvas: „Child-Pugh“ A klasė; vidutinio sunkumo: „Child-Pugh“ B klasė; sunkus: „Child-Pugh“ C klasė.
- * Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ar vidutinio sunkumo arba kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas ir kurie kartu gauna stiprių CYP3A inhibitorių, rekomenduojama dozė yra ne didesnė už pradinę dozę.
- ** Nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių.

Lytis

Pagal lytį dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Hiperaktyvi šlapimo pūslė

Mirabegrono saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų, kuriems nustatyta HŠP, neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas

Mirabegrono saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 3 metų dar neištirti.

Vartojimo metodas

Suaugusiųjų hiperaktyvi šlapimo pūslė

Tabletė vartojama užgeriant skysčiais, praryjama vientisa, nekramtoma, nedalijama ir nesmulkinama. Gali būti vartojama valgio metu arba nevalgus.

Vaikų neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas

Tabletė vartojama užgeriant skysčiais, praryjama vientisa, nekramtoma, nedalijama ir nesmulkinama. Ją reikia vartoti valgio metu.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunki nekontroliuojama hipertenzija, apibrėžiama kaip ≥ 180 mm Hg sistolinis ir (arba) ≥ 110 mm Hg diastolinis kraujospūdis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sutrikusi inkstų funkcija

Betmiga nebuvo tirtas su pacientais, sergančiais GSIL ($\text{aGFG} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), arba pacientais, kuriems reikia hemodializės, todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama. Yra nedaug duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{aGFG} 15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); remiantis farmakokinetiniu tyrimu (žr. 5.2 skyrių), rekomenduojama šiai populiacijai skirti 25 mg paros dozę. Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus ($\text{aGFG} 15\text{--}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ir kurie kartu vartoja stiprius CYP3A inhibitorius (žr. 4.5 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Betmiga nebuvo tirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas („Child-Pugh“ C klasė), todėl šios populiacijos pacientams jo vartoti nerekomenduojama. Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas („Child-Pugh“ B) ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.5 skyrių).

Hipertenzija

Suaugusiųjų hiperaktyvi šlapimo pūslė

Mirabegronas gali didinti kraujospūdį. Kraujospūdį reikia pamatuoti prieš pradedant gydymą ir periodiškai matuoti viso gydymo mirabegronu metu, ypač pacientams, sergantiems hipertenzija.

Yra nedaug duomenų apie pacientus, kurių hipertenzija yra 2 laipsnio (sistolinis kraujospūdis $\geq 160 \text{ mm Hg}$ arba diastolinis kraujospūdis $\geq 100 \text{ mm Hg}$).

Vaikų neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas

Mirabegronas vaikams gali didinti kraujospūdį. Vaikams (nuo 3 iki mažiau nei 12 metų) kraujospūdis gali padidėti labiau nei paaugliams (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų). Kraujospūdį reikia pamatuoti prieš pradedant gydymą ir periodiškai matuoti viso gydymo mirabegronu metu.

Pacientai, kuriems yra įgimtas arba įgytas QT intervalo pailgėjimas

Skiriamas gydomosiomis dozėmis, klinikiniuose tyrimuose Betmiga kliniškai reikšmingai nepailgino QT intervalo (žr. 5.1 skyrių). Tačiau pacientai su nustatytu QT intervalo pailgėjimu arba pacientai, vartojantys vaistinius preparatus, kurie pailgina QT intervalą, nebuvo įtraukti į šiuos tyrimus ir mirabegrono poveikis šiems pacientams nežinomas. Skiriant mirabegrono šiems pacientams, reikia laikytis atsargumo priemonių.

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

Po vaistinio preparato registracijos pastebėtas šlapimo susilaikymas pacientams, vartojantiems mirabegrono ir sergantiems šlapimo pūslės obstrukcija (ŠPO), ir pacientams, kartu vartojantiems antimuskarininių vaistinių preparatų nuo HŠP ir mirabegrono. Nors kontroliuojamas klinikinis saugumo tyrimas pacientams, sergantiems ŠPO, neparodė padidėjusio šlapimo sulaikymo sąsajos su gydymu Betmiga, vis tik skiriant Betmiga pacientams, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga ŠPO, reikia laikytis atsargumo priemonių. Atsargumo priemonių reikia laikytis ir skiriant Betmiga pacientams, vartojantiems antimuskarininių vaistinių preparatų nuo HŠP.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Duomenys *in vitro*

Mirabegronas transportuojamas ir metabolizuojamas įvairiai. Mirabegronas yra citochromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcholinesterazės, uridino difosfoglikuronoziltransferazių (UGT), pernašos iš ląstelės vidaus į išorę nešiklio P-glikoproteino (P-gp) ir organinių katijonų pernašos iš ląstelės išorės į vidų nešiklių (angl. *organic cation transporters*, OCT) OCT1, OCT2 ir OCT3 substratas. Mirabegrono tyrimai naudojant žmogaus kepenų mikrosomas ir rekombinantinius žmogaus CYP fermentus parodė, kad mirabegronas yra vidutinio stiprumo ir nuo laiko priklausomas CYP2D6 inhibitorius bei silpnas CYP3A inhibitorius. Mirabegronas užslopino P-gp sukeltą vaistinių preparatų transportą esant didelėms koncentracijoms.

Duomenys *in vivo*

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Kartu skiriamų vaistinių preparatų poveikis mirabegrono farmakokinetikai ir mirabegrono poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai buvo tirtas vienos ir kelių dozių tyrimuose. Dauguma vaistinių preparatų tarpusavio sąveikų buvo tirta naudojant 100 mg mirabegrono dozę, kuri buvo skiriama geriamosios kontroliuojamos absorbcijos sistemos (angl. *oral controlled absorption system* – OCAS) tablečių forma. Mirabegrono sąveikos su metoprololiu ir metforminu tyrimai atlikti naudojant 160 mg greito atpalaidavimo (angl. *immediate-release*, IR) mirabegrono.

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

Fermentų inhibitorių poveikis

Mirabegrono ekspozicija (AUC), veikiant stipriam CYP3A/P-gp inhibitoriui ketokonazolui, sveikiems savanoriams padidėjo 1,8 karto. Nereikia koreguoti dozės, kai Betmiga derinamas su CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriais. Tačiau pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 30–89 ml/min/1,73 m²) arba lengvas kepenų funkcijos sutrikimas („Child-Pugh“ A klasė) ir kurie kartu gauna CYP3A inhibitorių, pvz.: itakonazolo, ketokonazolo, ritonaviro ir klaritromicino, rekomenduojama dozė yra 25 mg vieną kartą per parą (žr. 4.2 skyrių). Betmiga nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 15–29 ml/min/1,73 m²) arba kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas („Child-Pugh“ B klasė) ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Fermentų induktorių poveikis

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

CYP2D6 polimorfizmas

CYP2D6 genetinis polimorfizmas turi minimalų poveikį vidutinei mirabegrono ekspozicijai (žr. 5.2 skyrių). Nesitikima mirabegrono sąveikos su žinomu CYP2D6 inhibitoriumi ir ji nebuvo tirta. Nereikia koreguoti mirabegrono dozės, skiriant kartu su CYP2D6 inhibitoriais arba pacientams, kurių organizme CYP2D6 metabolizuoja silpnai.

Mirabegrono poveikis CYP2D6 substratams

Sveikiems savanoriams mirabegrono slopinamasis poveikis CYP2D6 yra vidutinio stiprumo ir CYP2D6 aktyvumas atsistato per 15 dienų nutraukus mirabegrono vartojimą. Kelios IR mirabegrono dozės, skiriamos vieną kartą per parą, 90 % padidina C_{max} ir 229 % padidina vienkartinės metoprololio dozės AUC. Kelios mirabegrono dozės, skiriamos vieną kartą per parą, 79 % padidina C_{max} ir 241 % padidina vienkartinės dezipramino dozės AUC.

Reikia būti atsargiems, jeigu mirabegrono skiriama su siauro terapinio indekso vaistiniais preparatais, kurie reikšmingai metabolizuojami veikiant CYP2D6, pvz., su tioridazinu, 1C tipo antiaritminiais vaistiniais preparatais (pvz., flekainidu, propafenonu) ir tricikliais antidepresantais (pvz., imipraminu, dezipiraminu). Taip pat reikia būti atsargiems, kai mirabegrono skiriama kartu su CYP2D6 substratais, kurie dozuojami individualiai titruojant.

Mirabegrono poveikis nešikliams

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

Kitos sąveikos

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

Mirabegrono ekspozicijos padidėjimas dėl vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos gali būti susijęs su padidėjusiu pulso dažniu.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Betmiga nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie mirabegrono vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Betmiga nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

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

Betmiga draudžiama vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Mirabegronas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Betmiga saugumas buvo vertintas 8 433 suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta HŠP, iš kurių 5 648 gavo bent vieną mirabegrono dozę II/III fazės klinikinėje programoje, o 622 pacientai gavo Betmiga bent 1 metus (365 dienas). Trijuose 12 savaičių III fazės dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose 88 % pacientų baigė gydymą šiuo vaistiniu preparatu ir 4 % pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių. Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvo–vidutinio sunkumo.

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

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje nurodytos nepageidaujamos reakcijos, stebėtos 12 savaičių, III fazės dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose mirabegronu gydytiems suaugusiems, kuriems nustatyta HŠP.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija	Makšties infekcija Cistitas			
Psichikos sutrikimai					Nemiga* Sumišimo būseną*
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas* Svaigulys*				
Akių sutrikimai			Vokų edema		
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Širdies plakimas (palpitacijos) Prieširdžių virpėjimas			
Kraujagyslių sutrikimai				Hipertenzinė krizė*	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas* Vidurių užkietėjimas* Viduriavimas*	Dispepsija Gastritas	Lūpų edema		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		GGT aktyvumo padidėjimas AST aktyvumo padidėjimas ALT aktyvumo padidėjimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė išbėrimas Makulinis išbėrimas Papulinis išbėrimas Niežėjimas	Leukocitoklastinis vaskulitas Purpura Angioneurozinė edema*		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Sąnarių patinimas			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Šlapimo susilaikymas*		
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai		Vulvos ir makšties niežėjimas			

Tyrimai		Padidėjęs kraujospūdis			
---------	--	------------------------	--	--	--

*pastebėta po vaistinio preparato registracijos

Vaikų populiacija

Mirabegrono tablečių ir geriamosios suspensijos saugumas buvo vertinamas 52 savaitių trukmės atvirajame pradiniu lygiu kontroliuojamame daugiacentriame dozės titravimo tyrime 86 vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų, kuriems nustatytas neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas. Dažniausios vaikų populiacijoje pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo šlapimo takų infekcija, vidurių užkietėjimas ir pykinimas.

Nebuvo pranešta apie jokiais vaikams, kuriems nustatytas NDH, pasireiškusias sunkias nepageidaujamas reakcijas.

Mirabegrono tablečių ir geriamosios suspensijos saugumas buvo vertinamas 12 savaitių trukmės dvigubai koduotame, atsitiktinių imčių, daugiacentriame, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamame, nuoseklaus dozės titravimo tyrime 26 vaikams nuo 5 iki mažiau nei 18 metų, kuriems nustatyta hiperaktyvi šlapimo pūslė. Dažniausios vaikų populiacijoje pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, nuovargis ir nuotaikų kaita.

Apskritai vaikų ir paauglių saugumo duomenys buvo panašūs į suaugusiųjų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urologiniai vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai dažnam šlapinimuisi ir šlapimo nelaikymui gydyti, ATC kodas – G04BD12.

Veikimo mechanizmas

Mirabegronas yra stiprus ir selektyvus beta 3-adrenoreceptorių agonistas. Mirabegronas atpalaidavo žiurkių ir izoliuotų žmogaus audinių šlapimo pūslės lygiuosius raumenis padidindamas ciklinio adenosino monofosfato (cAMF) koncentraciją žiurkių šlapimo pūslės audiniuose ir sukėlė šlapimo pūslės atpalaiduojantį poveikį žiurkių šlapimo pūslės funkcinuose modeliuose. Mirabegronas padidino vidutinį šlapimo tūrį šlapinimosi metu ir sumažino kontrakcijų dažnį nesišlapinant, tačiau neturėjo įtakos šlapinimosi slėgiui arba liekamojo šlapimo kiekiui žiurkių padidėjusio šlapimo pūslės

aktyvumo modeliuose. Mirabegronas sumažino beždžionių šlapinimosi dažnį. Šie rezultatai rodo, kad mirabegronas sustiprina šlapimo sulaikymo funkciją stimuliuodamas beta 3-adrenoreceptorius šlapimo pūslėje.

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

Farmakodinaminis poveikis

Urodinamika

Betmiga, skiriant 50 mg ir 100 mg vieną kartą per parą dozėmis 12 savaičių vyrams, kuriems pasireiškia apatinių šlapimo takų simptomai (AŠTS) ir šlapimo pūslės obstrukcija (ŠPO), neturėjo įtakos cistometrijos parametrams, buvo saugus ir gerai toleruojamas. Mirabegrono poveikis didžiausiam tėkmės greičiui ir detruzoriaus spaudimas didžiausio tėkmės greičio metu buvo vertinamas urodinaminiame tyrime, kuriame dalyvavo 200 vyrų, kuriems pasireiškia AŠTS ir ŠPO. Mirabegronas, skiriant 50 mg ir 100 mg vieną kartą per parą dozėmis 12 savaičių neturėjo neigiamos įtakos didžiausiam srovės greičiui ar detruzoriaus spaudimui didžiausio srovės greičio metu. Šiame tyrime vyrams, kuriems pasireiškia AŠTS ir (arba) ŠPO, liekamojo tūrio (ml) po šlapinimosi vidutinis (standartinė paklaida; angl. *standard error*, SE) koreguotas pokytis nuo pradinio lygio gydymo pabaigoje buvo 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) placebo, 50 mg mirabegrono ir 100 mg mirabegrono gydymo grupėse.

Poveikis QT intervalui

Betmiga 50 mg arba 100 mg dozėmis neturėjo įtakos QT intervalui, individualiai koreguotam pagal širdies susitraukimų dažnį (QTcI), vertinant arba pagal lytį, arba pagal visą grupę.

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

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

Poveikis suaugusių pacientų, kuriems nustatyta HŠP, pulso dažniui ir kraujospūdžiui

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

Poveikis vaikų, kuriems nustatytas NDH, kraujospūdžiui

Mirabegronas vaikams gali didinti kraujospūdį. Vaikams (nuo 3 iki mažiau nei 12 metų) kraujospūdis gali padidėti labiau nei paaugliams (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų). Kraujospūdį reikia pamatuoti prieš pradedant gydymą ir periodiškai matuoti viso gydymo mirabegronu metu.

Poveikis akispūdžiui

100 mg mirabegrono vieną kartą per parą nedidino akispūdžio sveikiems suaugusiems tiriamiesiems po 56 gydymo dienų. I fazės tyrime, kuriame buvo vertinamas mirabegrono poveikis akispūdžiui naudojant Goldmano applanacijos tonometriją 310 sveikų tiriamųjų, 100 mg Betmiga dozė nebuvo prastesnė, palyginus su placebo, gydymo skirtumo nuo pradinio lygio iki 56 dienos pirminės vertinamosios baigties atžvilgiu tiriamiesiems su vidutiniu akispūdžiu; gydymo skirtumo tarp 100 mg mirabegrono ir placebo viršutinė dvipusio 95 % PI riba buvo 0,3 mm Hg.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusių pacientų hiperaktyvi šlapimo pūslė

Mirabegrono veiksmingumas buvo vertinamas trijuose III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose, 12 savaičių trukmės hiperaktyvios šlapimo pūslės su skuboto ir dažno šlapinimosi simptomais su šlapimo nelaikymu ar be jo gydymo tyrimuose. Į tyrimą buvo įtrauktos moterys (72 %) ir vyrai (28 %), kurių vidutinis amžius buvo 59 metai (18–95 metų). Tyrimo populiaciją sudarė apytiksliai 48 % pacientų, kuriems nebuvo skirtas gydymas antimuskarininiais vaistiniais preparatais, bei apytiksliai 52 % pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti antimuskarininiais vaistiniais preparatais. Viename tyrime 495 pacientai buvo aktyviai kontroliuojami (pailginto atpalaidavimo formos tolterodino).

Bendros pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo: (1) vidutinio šlapimo nelaikymo epizodų per 24 valandas skaičiaus pokytis nuo pradinio lygio iki gydymo pabaigos ir (2) vidutinio šlapinimosi per 24 valandas, remiantis 3 dienų šlapinimosi dienynu, skaičiaus pokyčiu nuo pradinio lygio iki gydymo pabaigos. Vartojant mirabegrono buvo pasiektas statistiškai reikšmingai didesnis bendrų pirminių vertinamųjų baigčių bei antrinių vertinamųjų baigčių pagerėjimas, palyginti su placebo (žr. 3 ir 4 lenteles).

3 lentelė. Jungtinių tyrimų bendros pirminės ir atrinktos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys suaugusiųjų gydymo pabaigoje

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

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

* Mažiausiųjų kvadratų vidurkis, pakoreguotas pagal pradinį lygį, lytį ir tyrimą.

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

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

VAG: visa analizės grupė, visi atsitiktiniu būdu atrinkti pacientai, kurie gavo bent 1 dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato dozę ir kuriems buvo atliktas šlapinimosi matavimas pradiniam lygyje dienyne ir bent 1 dienyne po pradinio lygio vizito su šlapinimosi matavimu.
I VAG: VAG poaibis, kurio pradinio lygio dienyne taip pat buvo bent 1 šlapimo nelaikymo epizodas.
PI: pasikliautinis intervalas

4 lentelė. 046, 047 ir 074 tyrimų bendros pirminės ir atrinktos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys suaugusiųjų gydymo pabaigoje

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	50 mg mirabegro no	4 mg tolterodino PA	Placebas	50 mg mirabegro no	Placebas	50 mg mirabegro no
Vidutinis šlapimo nelaikymų epizodų skaičius per 24 valandas (VAG) (bendra pirminė)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Vidutinis pradinis lygis	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p vertė	--	0,003 [‡]	0,11	--	0,026 [‡]	--	0,001 [‡]
Vidutinis šlapinimosi epizodų skaičius per 24 valandas (VAG) (bendra pirminė)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Vidutinis pradinis lygis	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p vertė	--	< 0,001 [‡]	0,11	--	0,001 [‡]	--	0,015 [‡]
Vidutinis išskirto šlapimo tūris (ml) šlapinimosi metu (VAG) (antrinė)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Vidutinis pradinis lygis	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Vidutinis pokytis nuo	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	50 mg mirabegro no	4 mg tolterodino PA	Placebas	50 mg mirabegro no	Placebas	50 mg mirabegro no
pradinio lygio*							
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % pasikliautina sis intervalas	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p vertė	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Vidutinis skubumo lygis (VAG) (antrinė)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Vidutinis pradinis lygis	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % pasikliautina sis intervalas	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p vertė	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Vidutinis skubių šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 valandas (I VAG) (antrinė)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Vidutinis pradinis lygis	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % pasikliautina sis intervalas	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p vertė	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Vidutinis 3–4 skubumo laispos epizodų skaičius per 24 valandas (VAG) (antrinė)							
n	479	470	472	432	424	413	426

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	50 mg mirabegro no	4 mg tolterodino PA	Placebas	50 mg mirabegro no	Placebas	50 mg mirabegro no
Vidutinis pradinis lygis	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % pasikliautina sis intervalas	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p vertė	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Pasitenkinimas gydymu – vizualinių analogų skalė (VAG) (antrinė)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Vidutinis pradinis lygis	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % pasikliautina sis intervalas	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p vertė	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Mažiausiųjų kvadratų vidurkis, koreguotas pagal pradinį lygį, lytį ir geografinį regioną.

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

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

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

VAG: visa analizės grupė, visi atsitiktiniu būdu atrinkti pacientai, kurie gavo bent 1 dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato dozę ir kuriems buvo atliktas šlapinimosi matavimas pradiniam lygyje dienyne ir bent 1 dienyne po pradinio lygio vizito su šlapinimosi matavimu.

I VAG: VAG poaibis, kurio pradinio lygio dienyne taip pat buvo bent 1 šlapimo nelaikymo epizodas.

50 mg Betmiga vieną kartą per parą buvo veiksmingas pirmojo matavimo 4 savaitės laiko momentu ir veiksmingumas buvo išlaikytas visą 12 savaičių gydymo laikotarpį. Veikliuoju vaistiniu preparatu

kontroliuojamas atsitiktinių imčių ilgalaikis tyrimas parodė, kad veiksmingumas buvo išlaikytas 1 metų gydymo laikotarpiu.

Subjektyvus su sveikata susijusių gyvenimo kokybės vertinimų pagerėjimas

Trijuose 12 savaičių trukmės, III fazės, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose HŠP simptomų gydymas mirabegronu vieną kartą per parą turėjo įtakos statistiškai patikimam šių su sveikata susijusių gyvenimo kokybės vertinimų pagerėjimui, palyginus su placebo: pasitenkinimas gydymu ir simptomų našta.

Veiksmingumas pacientams, kuriems HŠP gydymas antimuskarininiais vaistinėmis preparatais anksčiau buvo arba nebuvo taikytas

Veiksmingumas buvo įrodytas pacientams, kuriems HŠP gydymas antimuskarininiais vaistinėmis preparatais anksčiau buvo taikytas arba nebuvo taikytas. Be to, mirabegronas buvo veiksmingas pacientams, kuriems anksčiau buvo nutrauktas HŠP gydymas antimuskarininiais vaistinėmis preparatais dėl nepakankamo poveikio (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Bendros pirminės vertinamosios baigtys suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas HŠP gydymas antimuskarininiais vaistinėmis preparatais

Parametras	Jungtiniai tyrimai (046, 047, 074)		046 tyrimas		
	Placebas	50 mg mirabegrono	Placebas	50 mg mirabegrono	4 mg tolterodino PA
Pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytas HŠP gydymas antimuskarininiais vaistinėmis preparatais					
Vidutinis šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 valandas (I VAG)					
n	518	506	167	164	160
Vidutinis pradinis lygis	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Vidutinis šlapinimosi epizodų skaičius per 24 valandas (VAG)					
n	704	688	238	240	231
Vidutinis pradinis lygis	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacientai, kuriems HŠP gydymas antimuskarininiais vaistinėmis preparatais buvo anksčiau nutrauktas dėl nepakankamo poveikio					
Vidutinis šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 valandas (I VAG)					
n	336	335	112	105	102
Vidutinis pradinis lygis	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06

Parametras	Jungtiniai tyrimai (046, 047, 074)		046 tyrimas		
	Placebas	50 mg mirabegrono	Placebas	50 mg mirabegrono	4 mg tolterodino PA
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Vidutinis šlapinimosi epizodų skaičius per 24 valandas (VAG)					
n	466	464	159	160	155
Vidutinis pradinis lygis	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

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

- * Mažiausiųjų kvadratų vidurkis, koreguotas pagal jungtinių tyrimų pradinį lygį, lytį, tyrimą, pogrupį ir pogrupį pagal gydymo sąveiką, ir mažiausiųjų kvadratų vidurkis, koreguotas pagal pradinį lygį, lytį, geografinį regioną, pogrupį ir pogrupį pagal gydymo sąveiką 046 tyrime.

VAG: visa analizės grupė, visi atsitiktiniu būdu atrinkti pacientai, kurie gavo bent 1 dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato dozę ir kuriems buvo atliktas šlapinimosi matavimas įrašytas pradinio lygio dienyne ir bent 1 dienyne po pradinio lygio vizito su šlapinimosi matavimu.

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

Vaikų neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas

Mirabegrono tablečių ir geriamosios suspensijos veiksmingumas buvo vertinamas 52 savaitių trukmės atvirajame pradinio lygio kontroliuojamame daugiacentriame dozės titravimo pacientų vaikų su NDH gydymo tyrime. Pacientams buvo diagnozuotas NDH su nevalingais detruzoriaus susitraukimais, kai detruzoriaus slėgis padidėjo daugiau nei 15 cm H₂O, ir jiems buvo atlikta švari protarpinė kateterizacija (ŠPK). Pacientams, sveriantiems ≥ 35 kg, buvo skiriamos tabletės, o pacientams, sveriantiems < 35 kg (arba ≥ 35 kg, bet netoleruojantiems tablečių), buvo skiriama geriamoji suspensija. Visiems pacientams mirabegronas buvo skiriamas per burną vieną kartą per parą su maistu. Pradinė dozė buvo 25 mg tabletė arba 3–6 ml geriamosios suspensijos (atsižvelgiant į paciento svorį). Ši dozė buvo padidinta iki 50 mg tabletės arba 6–11 ml geriamosios suspensijos (atsižvelgiant į kūno svorį). Dozės titravimo laikotarpis truko ne daugiau kaip 8 savaites, o po jo sekė mažiausiai 52 savaitių dozės palaikymo laikotarpis.

Mirabegronas iš viso buvo skiriamas 86 pacientams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų. Iš jų 71 pacientas buvo gydomas iki 24 savaitės, o 70 – baigė 52 savaitių trukmės gydymo kursą. Iš viso 68 pacientams buvo atlikti galiojantys urodinaminiai matavimai veiksmingumui įvertinti. Tyrimo populiaciją sudarė 39 (45,3 %) berniukai ir 47 (54,7 %) mergaitės. Šioje tyrimo populiacijoje optimizuota palaikomoji dozė 94 % pacientų buvo didžiausia dozė, o 6 % pacientų – pradinė dozė.

Dažniausios (pasireiškusios daugiau nei 10 % visų pacientų) į tyrimą įtrauktų vaikų ir paauglių su NDH susijusios antrinės ligos buvo įgimta centrinės nervų sistemos anomalija (atitinkamai 54,5 % ir 48,4 %), meningomielocelė (atitinkamai 27,3 % ir 19,4 %) ir įskilas stuburas [spina bifida] (atitinkamai 10,9 % ir 12,9 %). 12,9 % paauglių buvo nustatytas nugaros smegenų pažeidimas.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo didžiausios cistometrinės talpos (angl. *maximum cystometric capacity*, MCC) pokytis nuo pradinio lygio po 24 gydymo mirabegronu savaitių. MCC padidėjimas buvo pastebėtas visose pacientų grupėse (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Pirminė veiksmingumo NDH sergantiems vaikams vertinamoji baigtis

Parametras	Vaikai nuo 3 iki < 12 metų (N = 43)* Vidurkis (SN)	Paaugliai nuo 12 iki < 18 metų (N = 25)* Vidurkis (SN)
Didžiausia cistometrinė talpa (ml)		
Pradinis lygis	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24 savaitė	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Pokytis nuo pradinio lygio	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % pasikliautinis intervalas	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N yra pacientų, kurie suvartojo bent vieną dozę ir iš kurių buvo gautos galiojančios MCC vertės pradedant gydymą ir 24 savaitę, skaičius.

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo šlapimo pūslės elastingumo pokytis nuo pradinio lygio, hiperaktyvaus detruzoriaus susitraukimų skaičius, detruzoriaus slėgis šlapimo pūslei baigiant prisipildyti, šlapimo pūslės tūris prieš pirmąjį detruzoriaus susitraukimą, didžiausias kateterizuoto šlapimo tūris per parą ir šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per parą po 24 savaičių gydymo mirabegronu (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Antrinės NDH sergančių vaikų veiksmingumo vertinamosios baigtys

Parametras	Vaikai nuo 3 iki < 12 metų (N = 43)* Vidurkis (SN)	Paaugliai nuo 12 iki < 18 metų (N = 25)* Vidurkis (SN)
Šlapimo pūslės elastingumas (ml/cm H₂O)†		
Pradinis lygis	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24 savaitė	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Pokytis nuo pradinio lygio	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % pasikliautinis intervalas	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Hiperaktyvaus detruzoriaus susitraukimų skaičius (> 15 cm H₂O)†		
Pradinis lygis	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24 savaitė	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Pokytis nuo pradinio lygio	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % pasikliautinis intervalas	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detruzoriaus slėgis (cm H₂O) šlapimo pūslei baigiant prisipildyti†		
Pradinis lygis	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24 savaitė	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Pokytis nuo pradinio lygio	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % pasikliautinis intervalas	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Šlapimo pūslės tūris prieš pirmąjį detruzoriaus susitraukimą (> 15 cm H₂O)†		
Pradinis lygis	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24 savaitė	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Pokytis nuo pradinio lygio	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % pasikliautinis intervalas	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Didžiausias kateterizuoto šlapimo tūris per parą (ml)†		
Pradinis lygis	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24 savaitė	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Pokytis nuo pradinio lygio	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 % pasikliautinis intervalas	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per parą†		
Pradinis lygis	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24 savaitė	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Pokytis nuo pradinio lygio	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 % pasikliautinis intervalas	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N yra pacientų, kurie suvartojo bent vieną dozę ir iš kurių buvo gautos galiojančios MCC vertės pradedant gydymą ir 24 savaitę, skaičius.

† Pacientų (vaikų / paauglių), kurių buvo gauti gydymo pradžios ir 24 savaitės duomenys, skaičius; šlapimo pūslės elastingumas: n = 33 / 21; hiperaktyvaus detruzoriaus susitraukimų skaičius: n = 36 / 22; detruzoriaus slėgis šlapimo pūslei baigiant prisipildyti: n = 36 / 22; šlapimo pūslės tūris prieš pirmąjį detruzoriaus susitraukimą: n = 38 / 24; didžiausias kateterizuoto šlapimo tūris per parą: n = 41 / 23; šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per parą: n = 26 / 21.

Vertinamosios baigtys, apie kurias pacientai arba gydytojai pranešė klausimynuose, buvo priimtinumas, pokytis nuo pradinio lygio pagal vaikų šlapimo nelaikymo klausimyną (angl. *Pediatric Incontinence Questionnaire*, PIN-Q), pokytis nuo pradinio lygio pagal paciento bendrojo sunkumo išpūdzio vertinimo skalę (angl. *Patient Global Impression of Severity Scale*, PGI-S) ir gydytojo bendrojo pokyčių išpūdzio vertinimą (angl. *Clinician Global Impression of Change*, CGI-C) (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. NDH sergančių vaikų vertinamosios baigtys, apie kurias pacientai arba gydytojai pranešė klausimynuose

Parametras	Vaikai nuo 3 iki < 12 metų (N = 43)* Vidurkis (SN)	Paaugliai nuo 12 iki < 18 metų (N = 25)* Vidurkis (SN)
Balas pagal vaikų šlapimo nelaikymo klausimyną (PIN-Q)†		
Pradinis lygis	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24 savaitė	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Pokytis nuo pradinio lygio	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % pasikliautinis intervalas	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Bendras balas pagal paciento bendrojo sunkumo išpūdzio vertinimo skalę (PGI-S)†		
Pradinis lygis	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24 savaitė	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Pokytis nuo pradinio lygio	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 % pasikliautinis intervalas	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Bendras pokytis pagal gydytojo bendrojo pokyčių išpūdzio vertinimą (CGI-C) 24 savaitę, N (%)†		
Labai ženkliai pagerėjo	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Ženkliai pagerėjo	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimaliai pagerėjo	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Nepakito	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimaliai pablogėjo	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Ženkliai pablogėjo	0	0
Labai ženkliai pablogėjo	0	0

* N yra pacientų, kurie suvartojo bent vieną dozę ir iš kurių buvo gautos galiojančios MCC vertės pradedant gydymą ir 24 savaitę, skaičius.

† Pacientų (vaikų / paauglių), kurių buvo gauti gydymo pradžios ir 24 savaitės duomenys, skaičius. PIN-Q balas: n = 24 / 21, bendras PGI-S balas: n = 25 / 22; bendras CGI-C 24 savaitę: n = 41 / 24.

Vaikų populiacija

Hiperaktyvi šlapimo pūslė

Mirabegrono tablečių ir geriamosios suspensijos veiksmingumas buvo vertinamas 12 savaičių trukmės dvigubai koduotame, atsitiktinių imčių, daugiacentriame, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamame, nuoseklaus dozės titravimo tyrime, skirtame hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymui vaikams nuo 5 iki mažiau nei 18 metų. Pacientams, sveriantiems ≥ 35 kg, buvo skiriamos tabletės, o pacientams, sveriantiems < 35 kg (arba ≥ 35 kg, bet negalintiems nuryti tablečių), buvo skiriama geriamoji suspensija. Visiems pacientams mirabegronas buvo skiriamas per burną vieną kartą per parą su maistu. Pradinė dozė buvo 25 mg tabletė arba 3–6 ml geriamosios suspensijos (atsižvelgiant į paciento svorį). Ši dozė buvo padidinta iki 50 mg tabletės arba 6–11 ml geriamosios suspensijos

(atsižvelgiant į kūno svorį). Dozės didinimas buvo atliekamas po 4 gydymo savaitių, nebent tyrėjas nusprendavo kitaip.

Iš viso tiriamąjį vaistinį preparatą gavo 23 vaikai (nuo 5 iki mažiau nei 12 metų) ir 3 paaugliai (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų). Iš jų 13 tiriamųjų gavo placebo, o 13 tiriamųjų – mirabegroną. Dešimt iš 12 tiriamųjų placebo grupėje ir 9 iš 11 tiriamųjų mirabegrono grupėje baigė tyrimą po 12 savaitių gydymo.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vidutinio šlapinimosi kartų per 24 valandas skaičiaus pokytis nuo pradinio lygio po 12 savaitių gydymo, vertintas tik vaikams nuo 5 iki mažiau nei 12 metų. Dėl mažo tiriamųjų skaičiaus nebuvo įmanoma tinkamai įvertinti veiksmingumo vertinamųjų baigčių, todėl gauti rezultatai liko neaiškūs.

Pakoreguotas šlapinimosi epizodų per 24 valandas rodmenis mažiausiųjų kvadrantų vidurkio (standartinė vidurkio paklaida) pokytis nuo pradinio lygio iki 12 savaitės / gydymo pabaigos buvo - 3,84 (0,89) vaikams, vartojusiems placebo, ir -1,62 (0,89) vaikams, vartojusiems mirabegroną. Mažiausiųjų kvadrantų vidurkio (standartinė vidurkio paklaida) skirtumas tarp gydymo grupių (placebo minus mirabegrono rodmenų) nebuvo statistiškai reikšmingas: 2,22 (1,34) (90 % PI: -0,15; 4,59; $P = 0,121$).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Betmiga tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis „Idiopatinės hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas“ (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suaugusieji

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

Vaikų populiacija

Pacientams, kurie vienkartinę mirabegrono dozę tablečių arba geriamosios suspensijos forma išgėrė pavalgę, mirabegrono T_{max} mediana buvo 4–5 val. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo prognozuojama, kad mirabegrono tablečių arba geriamosios suspensijos T_{max} mediana, esant pusiausvyrinei koncentracijai, yra 3–4 val.

Geriamosios suspensijos biologinis prieinamumas mažesnis nei tablečių. Populiacijos geriamosios suspensijos ir tablečių ekspozicijos (AUC_{tau}) vidurkio santykis yra apytiksliai 45 %.

Maisto įtaka absorbcijai

Suaugusieji

50 mg tablečių paskyrus kartu su labai riebiu maistu, mirabegrono C_{max} ir AUC sumažėjo 45 % ir 17 % atitinkamai. Neriebus maistas sumažino mirabegrono C_{max} ir AUC 75 % ir 51 % atitinkamai. Atliekant III fazės tyrimus, mirabegrono buvo skiriama su maistu ir nevalgius, jis buvo ir saugus, ir

veiksmingas. Todėl mirabegrono rekomenduojamomis dozėmis galima vartoti su maistu arba nevalgius.

Vaikų populiacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliu, buvo prognozuojama, kad pacientams, kurie mirabegrono išgėrė pavalgę, AUC_{tau} , esant pusiausvyrinei koncentracijai, bus 44,7 %, palyginti su tokia pat dozė išgėrusiais nevalgiusiais pacientais. Ši vertė atitinka AUC_{inf} rezultatus, gautus atlikus maisto poveikio vienkartinę mirabegrono dozę tyrimus. Atlikus III fazės vaikų tyrimą, buvo įrodyta, kad su maistu skiriamas mirabegronas yra ir saugus, ir veiksmingas. Dozavimo rekomendacijos pagrįstos tikėtina ekspozicija pavalgius. Todėl vaikams rekomenduojamą mirabegrono dozę reikia vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Suaugusieji

Mirabegronas plačiai pasiskirsto. Pasiskirstymo tūris nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai (V_{ss}) yra apytiksliai 1 670 l. Mirabegronas jungiasi (apytiksliai 71 %) prie žmogaus plazmos baltymų ir pasižymi vidutinišku afinitetu albuminui ir alfa-1 rūgštiniam glikoproteinui. Mirabegronas pasiskirsto eritrocituose. *In vitro* ^{14}C mirabegrono koncentracija eritrocituose buvo apytiksliai 2 kartus didesnė nei plazmoje.

Vaikų populiacija

Mirabegrono pasiskirstymo tūris buvo santykinai didelis ir didėjo didėjant kūno svoriui pagal populiacijos farmakokinetikos analize pagrįstus alometrinis principus. Įvertinus galimus kūno svorio skirtumus, amžius, lytis ir pacientų populiacija įtakos pasiskirstymo tūriui neturėjo.

Biotransformacija

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

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

Nors tyrimai *in vitro* rodo CYP2D6 ir CYP3A4 vaidmenį mirabegrono oksidaciniame metabolizme, rezultatai *in vivo* rodo, kad šie fermentai vaidina ribotą vaidmenį visame šalinime. *In vitro* ir *ex vivo* tyrimai parodė butirilcholinesterazės, UGT ir galbūt alkoholdehidrogenazės (ADH) dalyvavimą mirabegrono metabolizme, papildomai CYP3A4 ir CYP2D6.

CYP2D6 polimorfizmas

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, kurių organizme CYP2D6 substratai (naudojami kaip CYP2D6 slopinimo pakaitalas) genotipiškai metabolizuojami silpnai, vienkartinės 160 mg IR formos mirabegrono dozės C_{max} ir AUC_{inf} buvo 14 % ir 19 % didesni nei žmonių, kurių metabolizmas intensyvus, tai rodo, kad CYP2D6 genetinis polimorfizmas turi minimalų poveikį mirabegrono vidutiniam kiekiui plazmoje. Nelaukiama mirabegrono sąveikos su žinomu CYP2D6 inhibitoriumi ir ji

nebuvo tirta. Mirabegrono dozės koreguoti nereikia jį skiriant kartu su CYP2D6 inhibitoriais arba suaugusiems pacientams, kurie CYP2D6 substratus metabolizuoja silpnai.

Eliminacija

Suaugusieji

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

Vaikų populiacija

Buvo prognozuojama, kad mirabegrono klirensas didės didėjant pacientų kūno svoriui pagal populiacijos farmakokinetikos analize pagrįstus alometrinis principus. Tariamąjo klirenso parametrai reikšmingos įtakos turėjo dozė, forma ir maisto poveikis santykiniam biologiniam prieinamumui. Dėl šio poveikio biologiniam prieinamumui tariamąjo klirenso vertės, nors buvo labai įvairios, tačiau vaikų ir paauglių paprastai buvo panašios, nepaisant kūno svorio skirtumų.

Amžius

Suaugusieji

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

Vaikų populiacija

Nebuvo prognozuojama, kad, įvertinus pacientų nuo 3 iki mažiau nei 18 metų kūno svorio skirtumus, amžius turėtų įtakos pagrindiniams mirabegrono farmakokinetiniams parametrams. Modeliai, į kuriuos buvo įtrauktas amžius, reikšmingai nepagerino vaikų populiacijos farmakokinetikos modelio, o tai rodo, kad norint įvertinti amžiaus lemiamus mirabegrono farmakokinetikos skirtumus pakanka įtraukti kūno svorį.

Lytis

Suaugusieji

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

Vaikų populiacija

Vaikų nuo 3 iki mažiau nei 18 metų populiacijoje lytis reikšmingo poveikio mirabegrono farmakokinetikai neturi.

Rasė

Rasė neturi įtakos mirabegrono farmakokinetikai suaugusiesiems.

Sutrikusi inkstų funkcija

Paskyrus vienkartinę 100 mg Betmiga dozę suaugusiems savanoriams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas (aGFG-MDRD 60–89 ml/min/1,73 m²), vidutinis mirabegrono C_{max} ir AUC padidėjo 6 % ir 31 %, palyginus su suaugusiais savanoriais, kurių inkstų funkcija normali.

Suaugusiems savanoriams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo (aGFG-MDRD 30–59 ml/min/1,73 m²), C_{max} ir AUC padidėjo 23 % ir 66 % atitinkamai. Suaugusiems savanoriams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus (aGFG-MDRD 15–29 ml/min/1,73 m²), C_{max} ir AUC buvo 92 % ir 118 % didesni. Mirabegronas nebuvo tirtas su pacientais, sergančiais GSIL (aGFG < 15 ml/min/1,73 m²), arba su pacientais, kuriems reikia hemodializės.

Sutrikusi kepenų funkcija

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniais tyrimais nustatyti toksiškumo organai taikiniai – tai atitinka klinikinius stebėjimus. Žiurkėms buvo pastebėtas laikinas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ir hepatocitų pokyčiai (nekrozė ir sumažėjusios glikogeno dalelės) bei buvo nustatyta sumažėjusi leptino koncentracija plazmoje. Nustatytas padidėjęs žiurkių, triušių, šunų ir beždžionių širdies susitraukimų dažnis. Genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimai neparodė genotoksinio ar kancerogeninio poveikio *in vivo*.

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

Bendrieji saugumo duomenys, gauti tyrimuose su žiurkių jaunikliais, buvo panašūs į saugumo duomenis, gautus tyrimuose su suaugusiais gyvūnais. Žiurkių jaunikliams, kuriems 13 savaičių buvo girdomas mirabegronas, esant maždaug 12 kartų didesnei sisteminei ekspozicijai nei prognozuojama sisteminė ekspozicija vaikams, nustatytas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ir kepenų masės padidėjimas, tačiau histopatologinių pokyčių nebuvo. Su žiurkių jaunikliais atlikus kartotinių dozių saugumo tyrimus, nebuvo nustatyta jokio poveikio fiziniam vystymuisi ar lytiniam brendimui. Mirabegronas, skiriamas nuo nujunkymo iki lytinio brendimo, neturėjo įtakos gebėjimui poruotis, vaisingumui ar embriono ir vaisiaus vystymuisi. Skiriant mirabegrono padidėjo žiurkių jauniklių lipolizė ir suvartojamo ėdalo kiekis, tačiau sumažėjo kūno masės prieaugis.

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Makrogoliai 8000 ir 2 000 000
Hidroksipropilceliuliozė
Butilhidroksitoluenas
Magnio stearatas

Plėvelės danga

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

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

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

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

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. gruodžio 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. rugsėjo 18 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 8 mg/ml granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename buteliuke yra 8,3 g mirabegrono granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai, tai atitinka 830 mg mirabegrono (*mirabegronum*).

Paruošus, viename buteliuke yra 105 ml geriamosios suspensijos. Kiekviename ml geriamosios suspensijos yra 8 mg mirabegrono.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename ml geriamosios suspensijos yra 0,5 mg etilo parahidroksibenzoato (E214).

Kiekviename ml geriamosios suspensijos yra 1,4 mg metilo parahidroksibenzoato (E218).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai.

Gelsvai baltos granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Betmiga granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai skirtos neurogeninio detruzoriaus hiperaktyvumo (NDH) gydymui vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Betmiga granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai arba Betmiga pailginto atpalaidavimo tabletės NDH sergantiems vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų gali būti skiriamos atsižvelgiant į paciento kūno svorį.

Rekomenduojama Betmiga granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai dozė nustatoma atsižvelgiant į paciento svorį ir turi būti vartojama vieną kartą per parą su maistu. Gydymą reikia pradėti nuo rekomenduojamos pradinės dozės. Vėliau dozę galima padidinti iki mažiausios veiksmingos dozės. Negalima viršyti didžiausios dozės. Pacientams, kurių svoris gydymo metu padidėja iki 35 kg ar daugiau, geriamąją suspensiją galima pakeisti tabletėmis, jei tabletes jie gali nuryti. Pacientams, vartojantiems 6 ml geriamosios suspensijos dozę, galima pereiti prie 25 mg tablečių dozės, o pacientams, vartojantiems 10 ml geriamosios suspensijos dozę, galima pereiti prie 50 mg tablečių dozės. Ilgalaikio gydymo metu pacientus reikia periodiškai (bent vieną kartą per metus arba prireikus dažniau) vertinti, ar gydymą tikslinga tęsti ir ar dozės nereikia koreguoti.

Šioje lentelėje pateiktos geriamosios suspensijos dozės pagal kūno svorio intervalą.

1 lentelė. Geriamosios suspensijos paros dozės rekomendacijos NDH sergantiems vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų pagal paciento kūno svorį

Kūno svorio intervalas (kg)	Pradinė dozė (ml)	Didžiausia dozė (ml)
Nuo 11 iki < 22	3	6
Nuo 22 iki < 35	4	8
≥ 35	6	10

Praleista dozė

Pacientams reikia nurodyti išgerti visas praleistas dozes, išskyrus atvejus, kai nuo praleistos dozės praėjo daugiau nei 12 valandų. Jei praėjo daugiau nei 12 valandų, praleistos dozės gerti nebereikia, o kitą dozę galima išgerti įprastu laiku.

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija sutrikusi

Betmiga granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai nebuvo tirtos pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL) (apskaičiuotas glomerulų filtracijos greitis (aGFG) < 15 ml/min/1,73 m²), pacientams, kuriems reikia hemodializės, ar kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra sunkus („Child-Pugh“ C klasė), todėl jų šių populiacijų pacientams vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Šioje lentelėje pateiktos paros dozės rekomendacijos (atsižvelgiant į kūno svorį) NDH sergantiems vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra sutrikusi (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

2 lentelė. Geriamosios suspensijos paros dozės rekomendacijos pagal paciento kūno svorį NDH sergantiems vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų, kurių inkstų arba kepenų funkcija yra sutrikusi

Parametras	Klasifikacija	Kūno svorio intervalas (kg)	Pradinė dozė (ml)	Didžiausia dozė (ml)
Inkstų funkcijos sutrikimas ⁽¹⁾	Lengvas / vidutinio sunkumo*	Nuo 11 iki < 22	3	6
		Nuo 22 iki < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Sunkus**	Nuo 11 iki < 22	3	3
		Nuo 22 iki < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	GSIL	Nerekomenduojama		
Kepenų funkcijos sutrikimas ⁽²⁾	Lengvas*	Nuo 11 iki < 22	3	6
		Nuo 22 iki < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Vidutinio sunkumo**	Nuo 11 iki < 22	3	3
		Nuo 22 iki < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Sunkus	Nerekomenduojama		

1. Lengvas / vidutinio sunkumo: aGFG 30–89 ml/min/1,73 m²; sunkus: aGFG 15–29 ml/min/1,73 m²; GSIL: aGFG < 15 ml/min/1,73 m². Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra nuo lengvo iki vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nereikia.
2. Lengvas: „Child-Pugh“ A klasė; vidutinio sunkumo: „Child-Pugh“ B klasė; sunkus: „Child-Pugh“ C klasė.

- * Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra nuo lengvo iki vidutinio sunkumo arba kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių, rekomenduojama dozė yra ne didesnė už pradinę dozę.
- ** Nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių inkstų sutrikimas yra sunkus arba kepenų sutrikimas yra vidutinis ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių.

Lytis

Pagal lytį dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Hiperaktyvi šlapimo pūslė

Mirabegrono saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų, kuriems nustatyta HŠP, neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas

Mirabegrono saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 3 metų dar neištirti.

Vartojimo metodas

Mirabegrono granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai skirtos vartoti per burną ir turi būti vartojamos vieną kartą per parą su maistu.

Granules prieš vartojimą reikia paruošti naudojant 100 ml vandens. Jei pridėta matavimo taurelė, ja reikia pamatuoti paruošimui skirtą vandens tūrį. Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje. Paruošta geriamoji suspensija yra blyškios rusvai geltonos spalvos.

Siekiant pamatuoti ir išgerti tinkamą dozę, reikia naudoti prie Betmiga granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai pridedamą geriamąjį švirkštą ir adapterį.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Sunki nekontroliuojama hipertenzija, apibrėžiama kaip ≥ 180 mm Hg sistolinis ir (arba) ≥ 110 mm Hg diastolinis kraujospūdis.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Sutrikusi inkstų funkcija

Mirabegronas nebuvo tirtas su pacientais, sergančiais GSIL ($aGFG < 15$ ml/min/1,73 m²), arba pacientais, kuriems reikia hemodializės, todėl jo šiems pacientams vartoti nerekomenduojama. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFG 15\text{--}29$ ml/min/1,73 m²), nedaug; remiantis farmakokinetiniu tyrimu (žr. 5.2 skyrių) šiai populiacijai rekomenduojama skirti ne didesnę už pradinę dozę. Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFG 15\text{--}29$ ml/min/1,73 m²) ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.5 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Mirabegronas nebuvo tirtas su pacientais, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas („Child-Pugh“ C klasė), todėl jo šios populiacijos pacientams vartoti nerekomenduojama. Šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas („Child-Pugh“ B) ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.5 skyrių).

Hipertenzija

Mirabegronas gali didinti kraujospūdį vaikams. Vaikams (nuo 3 iki mažiau nei 12 metų) kraujospūdis gali padidėti labiau nei paaugliams (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų). Kraujospūdį reikia pamatuoti prieš pradėdant gydymą ir periodiškai matuoti viso gydymo mirabegronu metu.

Pacientai, kuriems yra įgimtas arba įgytas QT intervalo pailgėjimas

Mirabegronas, jį klinikiniuose tyrimuose skiriant gydomosiomis dozėmis, QT intervalo kliniškai reikšmingai nepailgino (žr. 5.1 skyrių). Tačiau pacientai su nustatytu QT intervalo pailgėjimu arba pacientai, vartojantys vaistinių preparatų, kurie pailgina QT intervalą, nebuvo įtraukti į šiuos tyrimus ir mirabegrono poveikis šiems pacientams nežinomas. Skiriant mirabegrono šiems pacientams reikia laikytis atsargumo priemonių.

Pacientai, sergantys šlapimo pūslės obstrukcija, ir pacientai, vartojantys antimuskarininius vaistinius preparatus nuo hiperaktyvios šlapimo pūslės (HŠP)

Po vaistinio preparato registracijos pastebėtas šlapimo susilaikymas pacientams, vartojantiems mirabegrono ir sergantiems šlapimo pūslės obstrukcija (ŠPO), ir pacientams, kartu vartojantiems antimuskarininių vaistinių preparatų nuo HŠP ir mirabegrono. Nors kontroliuojamas klinikinis saugumo tyrimas pacientams, sergantiems ŠPO, neparodė padidėjusio šlapimo sulaikymo sąsajos su gydymu Betmiga, vis tik skiriant Betmiga pacientams, kuriems nustatyta kliniškai reikšminga ŠPO, reikia laikytis atsargumo priemonių. Atsargumo priemonių reikia laikytis ir skiriant Betmiga pacientams, vartojantiems antimuskarininių vaistinių preparatų nuo HŠP

Pagalbinės medžiagos

Mirabegrono granulėse pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai yra etilo parahidroksibenzoato (E214) ir metilo parahidroksibenzoato (E218). Jie gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Šio vaistinio preparato 10 ml geriamosios suspensijos yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Duomenys *in vitro*

Mirabegronas pernešamas ir metabolizuojamas įvairiai. Mirabegronas yra citochromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcholinesterazės, uridino difosfogliukuronoziltransferazių (UGT), pernašos iš ląstelės į išorę nešiklio P-glikoproteino (P-gp) ir organinių katijonų pernašos iš ląstelės išorės į vidų nešiklių (angl. *organic cation transporters*, OCT) OCT1, OCT2 ir OCT3 substratas. Mirabegrono tyrimai naudojant žmogaus kepenų mikrosomas ir rekombinantinius žmogaus CYP fermentus parodė, kad mirabegronas yra vidutinio stiprumo ir nuo laiko priklausomas CYP2D6 inhibitorius bei silpnas CYP3A inhibitorius. Mirabegronas nuslopino dėl P-gp vykstančią vaistinių preparatų pernašą esant didelėms koncentracijoms.

Duomenys *in vivo*

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Kartu vartojamų vaistinių preparatų poveikis mirabegrono farmakokinetikai ir mirabegrono poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai buvo tirtas vienkartinės ir kelių dozių tyrimuose. Dauguma vaistinių preparatų tarpusavio sąveikų buvo tirta naudojant 100 mg mirabegrono dozę, kuri buvo skiriama geriamosios kontroliuojamos absorbcijos sistemos (angl. *oral controlled absorption system*, OCAS) tablečių forma. Mirabegrono sąveikos su metoprololiu ir metforminu tyrimai atlikti naudojant 160 mg greito atpalaidavimo (angl. *immediate-release*, IR) mirabegrono.

Kliniškai svarbių vaistinių preparatų sąveikų tarp mirabegrono ir vaistinių preparatų, kurie slopina arba skatina kurį nors iš CYP izofermentų arba yra jo substratas, nesitikima, išskyrus slopinamąjį mirabegrono poveikį CYP2D6 substratų metabolizmui.

Fermentų inhibitorių poveikis

Mirabegrono ekspozicija (AUC), veikiant stipriam CYP3A/P-gp inhibitoriui ketokonazolui, sveikiems savanoriams padidėjo 1,8 karto. Mirabegroną derinant su CYP3A ir (arba) P-gp inhibitoriais dozės koreguoti nereikia. Tačiau pacientams, kuriems yra lengvo arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 30–89 ml/min/1,73 m²) arba lengvas kepenų funkcijos sutrikimas („Child-Pugh“ A klasė) ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių (tokių kaip itraconazolas, ketokonazolas, ritonaviras ir klaritromicinas), rekomenduojama dozė yra ne didesnė už pradinę dozę (žr. 4.2 skyrių). Mirabegronas nerekomenduojamas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG 15–29 ml/min/1,73 m²) arba kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas („Child-Pugh“ B klasė) ir kurie kartu vartoja stiprių CYP3A inhibitorių (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Fermentų induktorių poveikis

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

CYP2D6 polimorfizmo poveikis

CYP2D6 genetinio polimorfizmo poveikis vidutinei mirabegrono ekspozicijai plazmoje minimalus (žr. 5.2 skyrių). Mirabegrono sąveikos su žinomu CYP2D6 inhibitoriumi nesitikima ir ji nebuvo tirta. Mirabegrono dozės koreguoti nereikia jį skiriant kartu su CYP2D6 inhibitoriais arba pacientams, kurių organizmas CYP2D6 metabolizuoja silpnai.

Mirabegrono poveikis CYP2D6 substratams

Sveikiems savanoriams mirabegrono slopinamasis poveikis CYP2D6 yra vidutinio stiprumo ir CYP2D6 aktyvumas atsistato per 15 dienų nutraukus mirabegrono vartojimą. Kelios IR mirabegrono dozės, skiriamos vieną kartą per parą, 90 % padidina C_{max} ir 229 % padidina vienkartinės metaprololio dozės AUC. Kelios mirabegrono dozės, skiriamos vieną kartą per parą, 79 % padidina C_{max} ir 241 % padidina vienkartinės dezipramino dozės AUC.

Mirabegrono skiriant su siauro terapinio indekso vaistiniais preparatais, kurie reikšmingai metabolizuojami veikiant CYP2D6, pvz., su tiordazinu, 1C tipo antiaritminiais vaistiniais preparatais (pvz., flekainidu, propafenonu) ir tricikliais antidepresantais (pvz., imipraminu, dezipraminu), reikia laikytis saugumo priemonių. Taip pat reikia laikytis saugumo priemonių mirabegrono skiriant kartu su CYP2D6 substratais, kurių dozė titruojama individualiai.

Mirabegrono poveikis nešikliams

Mirabegronas yra silpnas P-gp inhibitorius. Mirabegronas sveikiems savanoriams P-gp substrato digoksino C_{max} ir AUC padidino atitinkamai 29 % ir 27 %. Pacientams, kurie pradėdami gydyti mirabegrono ir digoksino deriniu, iš pradžių reikia skirti mažiausią digoksino dozę. Reikia stebėti digoksino koncentraciją serume ir pagal ją titruoti digoksino dozę, kad būtų gautas norimas klinikinis efektas. Mirabegroną derinant su jautriais P-gp substratais (pvz., dabigatranu), reikia atsižvelgti į mirabegrono gebą slopinti P-gp.

Kitos sąveikos

Mirabegrono skiriant kartu su terapinėmis solifenacino, tamsulozino, varfarino, metformino dozėmis arba derinant su geriamaisiais kontraceptiniais vaistiniais preparatais, kuriuose yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio, kliniškai svarbių sąveikų nepastebėta. Dozės koreguoti nerekomenduojama.

Mirabegrono ekspozicijos padidėjimas dėl vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos gali būti susijęs su padidėjusiu pulso dažniu.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Betmiga granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Nėštumas

Duomenų apie mirabegrono vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Betmiga granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

Žindymas

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

Betmiga granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai draudžiama vartoti žindymo metu.

Vaisingumas

Su gydymu susijusio mirabegrono poveikio gyvūnų vaisingumui nebuvo nustatyta (žr. 5.3 skyrių). Mirabegrono poveikis žmonių vaisingumui neištirtas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Betmiga granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Mirabegrono tablečių saugumas buvo vertintas 8 433 suaugusiems pacientams, kuriems nustatyta HŠP, iš kurių 5 648 pacientai II arba III fazės klinikinėje programoje suvartojo bent vieną mirabegrono dozę, o 622 pacientai mirabegrono vartojo bent 1 metus (365 dienas). Trijuose 12 savaičių trukmės III fazės dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose 88 % pacientų baigė gydymą šiuo vaistiniu preparatu, o 4 % pacientų gydymą nutraukė dėl nepageidaujamų reiškinių. Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė 50 mg mirabegrono doze gydomiems suaugusiems pacientams 12 savaičių trukmės III fazės dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, buvo tachikardija ir šlapimo takų infekcijos. Tachikardijos dažnis tarp pacientų, vartojusių 50 mg mirabegrono, buvo 1,2 %. Dėl tachikardijos 0,1 % pacientų, vartojusių 50 mg mirabegrono, nutraukė gydymą. Šlapimo takų infekcijų dažnis tarp pacientų, vartojusių 50 mg mirabegrono, buvo 2,9 %. Dėl šlapimo takų infekcijos gydymo neturėjo nutraukti nė vienas pacientas, vartojęs 50 mg mirabegrono. Iš sunkių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė prieširdžių virpėjimas (0,2 %).

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos 1 metų trukmės (ilgalaikio) veikliuoju vaistiniu preparatu (muskarino receptorių antagonistu) kontroliuojamo tyrimo metu, buvo panašaus tipo ir sunkumo kaip ir reakcijos, pastebėtos trijuose 12 savaičių trukmės III fazės dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Lentelėje toliau nurodytos nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos mirabegronu gydant suaugusiuosius, kuriems nustatyta HŠP, trijuose 12 savaičių trukmės III fazės dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija	Makšties infekcija Cistitas			
Psichikos sutrikimai					Nemiga* Sumišimo būseną*
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas* Svaigulys*				
Akių sutrikimai			Akies voko edema		
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Širdies perplakimai (palpitacijos) Prieširdžių virpėjimas			
Kraujagyslių sutrikimai				Hipertenzinė krizė*	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas* Vidurių užkietėjimas* Viduriavimas*	Dispepsija Gastritas	Lūpos edema		
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		GGT aktyvumo padidėjimas AST aktyvumo padidėjimas ALT aktyvumo padidėjimas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė išbėrimas Makulinis išbėrimas Papulinis išbėrimas Niežėjimas	Leukocitoklastinis vaskulitas Purpura Angioneurozinė edema*		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Sąnarių patinimas			
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Šlapimo susilaikymas*		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Vulvos ir makšties niežėjimas			

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas	Labai retas	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Tyrimai		Padidėjęs kraujospūdis			

*pastebėta po vaistinio preparato registracijos

Vaikų populiacija

Mirabegrono geriamosios suspensijos ir tablečių saugumas buvo vertinamas 52 savaičių trukmės atvirajame pradiniu lygiu kontroliuojamame daugiacentriame dozės pritaikymo tyrime 86 pacientams, nuo 3 iki mažiau nei 18 metų, kuriems nustatytas neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas. Dažniausios vaikų populiacijoje pastebėtos nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo šlapimo takų infekcija, vidurių užkietėjimas ir pykinimas.

Nebuvo pranešta apie jokiais vaikams, kuriems nustatytas NDH, pasireiškusias sunkias nepageidaujamas reakcijas.

Mirabegrono tablečių ir geriamosios suspensijos saugumas buvo vertinamas 12 savaičių trukmės dvigubai koduotame, atsitiktinių imčių, daugiacentriame, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamame nuoseklaus dozės titravimo tyrime 26 vaikams nuo 5 iki mažiau nei 18 metų, kuriems nustatyta hiperaktyvi šlapimo pūslė. Dažniausios vaikų populiacijoje pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nazofaringitas, nuovargis ir nuotaikų kaita.

Apskritai vaikų ir paauglių saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sveikiems suaugusiems savanoriams buvo skirta vienkartinė iki 400 mg mirabegrono dozė. Buvo pranešta apie tokius vartojant šią dozę pasireiškusius nepageidaujamus reiškinius: sustiprėjęs širdies plakimas (palpitacijos) (pasireiškė 1 tiriamajam iš 6) ir padažnėjęs pulsas, viršijantis 100 tvinksnų per minutę (tv./min.) (pasireiškė 3 tiriamiesiems iš 6). Sveikiems suaugusiems savanoriams 10 dienų vartojant po kelias iki 300 mg mirabegrono dozes per parą padidėjo pulso dažnis ir sistolinis kraujospūdis.

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urologiniai vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai dažnam šlapinimuisi ir šlapimo nelaikymui gydyti, ATC kodas – G04BD12.

Veikimo mechanizmas

Mirabegronas yra stiprus ir selektyvus beta 3-adrenoreceptorių agonistas. Mirabegronas atpalaidavo žiurkių ir izoliuotų žmogaus audinių šlapimo pūslės lygiuosius raumenis padidindamas ciklinio adenosino monofosfato (cAMF) koncentraciją žiurkių šlapimo pūslės audiniuose ir pasižymėjo šlapimo pūslę atpalaiduojančiu poveikiu žiurkių šlapimo pūslės funkciniuose modeliuose. Mirabegronas padidino vidutinį šlapimo tūrį šlapinimosi metu ir sumažino susitraukimų dažnį nesišlapinant, tačiau neturėjo įtakos šlapinimosi slėgiui arba liekamojo šlapimo kiekiui žiurkių šlapimo pūslės hiperaktyvumo modeliuose. Mirabegronas sumažino šlapinimosi dažnį beždžionių modelyje. Šie rezultatai rodo, kad mirabegronas sustiprina šlapimo sulaikymo funkciją šlapimo pūslėje stimuliuodamas beta 3-adrenoreceptorius.

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

Farmakodinaminis poveikis

Urodinamika

Mirabegronas, 12 savaičių skiriamas vyrams, kuriems pasireiškia apatinių šlapimo takų simptomai (AŠTS) ir šlapimo pūslės obstrukcija (ŠPO) po 50 mg ir 100 mg vieną kartą per parą, neturėjo įtakos cistometrijos parametrams ir buvo saugus bei gerai toleruojamas. Šiame urodinaminiame tyrime, kuriame dalyvavo 200 pacientų vyrų, kuriems pasireiškia AŠTS ir ŠPO, buvo vertinamas mirabegrono poveikis didžiausiam srovės greičiui ir detruzoriaus slėgiui didžiausio srovės greičio metu. Mirabegronas, 12 savaičių skiriamas 50 mg ir 100 mg vieną kartą per parą dozėmis, neturėjo neigiamos įtakos didžiausiam srovės greičiui ar detruzoriaus slėgiui didžiausio srovės greičio metu. Šiame tyrime vyrams, kuriems pasireiškia AŠTS ir (arba) ŠPO, liekamojo tūrio (ml) po šlapinimosi vidutinis (standartinė paklaida; angl. *standard error*, SE) koreguotasis pokytis nuo pradinio lygio gydymo pabaigoje placebo, 50 mg mirabegrono ir 100 mg mirabegrono gydymo grupėse buvo atitinkamai 0,55 (10,702), 17,89 (10,190) ir 30,77 (10,598).

Poveikis QT intervalui

50 mg arba 100 mg mirabegrono dozės neturėjo įtakos QT intervalui, individualiai pakoreguotam pagal širdies susitraukimų dažnį (QTcI intervalas), vertinant arba pagal lytį, arba pagal visą grupę.

Išsamiaje QT (angl. *thorough QT*, TQT) tyrime (n = 164 sveiki savanoriai vyrai ir n = 153 sveikos savanorės moterys, kurių vidutinis amžius 33 metai) buvo vertinamas kartotinių mirabegrono geriamųjų dozių (po 50 mg vieną kartą per parą) ir dviejų didesnių už terapinę dozių (po 100 ir 200 mg vieną kartą per parą) poveikis QTcI intervalui. Ekspozicija skiriant didesnes už terapinę dozes yra atitinkamai apytikriai 2,6 ir 6,5 karto didesnė nei ta, kuri susidaro vartojant terapinę dozę. Vienkartinė 400 mg moksifloksacino dozė buvo naudojama kaip teigiama kontrolė. Kiekvienas mirabegrono ir moksifloksacino dozės lygis buvo vertinamas atskirose gydymo grupėse; kiekviena iš jų buvo kontroliuojama placebo (lygiagretusis kryžminis modelis). Tiek vyrams, tiek moterims,

kuriems buvo skirta 50 mg ir 100 mg mirabegrono, viršutinė vienpusio 95 % pasikliautinojo intervalo riba bet kuriuo metu neviršijo 10 ms didžiausiam laikui, atitinkančiam vidutinį QTcI intervalo skirtumą nuo placebo. Moterims, kurioms buvo skirta 50 mg mirabegrono dozė, QTcI intervalo vidutinis skirtumas nuo placebo 5 val. po dozės suvartojimo buvo 3,67 ms (viršutinė vienpusio 95 % PI riba – 5,72 ms). Vyrams šis skirtumas buvo 2,89 ms (viršutinė vienpusio 95 % PI riba – 4,90 ms). Vyrams skiriant 200 mg mirabegrono dozę QTcI intervalas bet kuriuo metu neviršijo 10 ms, o moterims viršutinė vienpusio 95 % pasikliautinojo intervalo riba neviršijo 10 ms tarp 0,5 ir 6 val., kai didžiausias skirtumas nuo placebo 5 valandą buvo 10,42 ms (viršutinė vienpusio 95 % PI riba – 13,44 ms). QTcF ir QTcIf rezultatai atitiko QTcI.

Šiame TQT tyrime mirabegronas padidino širdies susitraukimų dažnį EKG priklausomai nuo dozės tiriamame 50–200 mg dozės intervale. Didžiausias vidutinis sveikų tiriamųjų širdies susitraukimų dažnio skirtumas nuo placebo svyravo nuo 6,7 tv./min. vartojant 50 mg mirabegrono iki 17,3 tv./min. vartojant 200 mg mirabegrono.

Poveikis suaugusių pacientų, kuriems nustatyta HŠP, pulso dažniui ir kraujospūdžiui

Atliekant tris 12 savaičių trukmės III fazės dvigubai koduotus placebo kontroliuojamus tyrimus pacientams, kuriems nustatyta HŠP (vidutinis amžius – 59 metai), kurie vartojo po 50 mg mirabegrono vieną kartą per parą, pulso dažnis vidutiniškai padidėjo apytikriai 1 tv./min., o sistolinis / diastolinis kraujospūdis (SAKS / DAKS) – ne daugiau kaip apytikriai 1 mm Hg, palyginti su placebo. Nutraukus gydymą pulso dažnio ir kraujospūdžio pokyčiai pranyko.

Poveikis vaikų, kuriems nustatytas NDH, kraujospūdžiui

Mirabegronas vaikams gali didinti kraujospūdį. Vaikams (nuo 3 iki mažiau nei 12 metų) kraujospūdis gali padidėti labiau nei paaugliams (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų). Kraujospūdį reikia pamatuoti prieš pradedant gydymą ir periodiškai matuoti viso gydymo mirabegronu metu.

Poveikis akispūdžiui

100 mg mirabegrono vieną kartą per parą nedidino akispūdžio sveikiems suaugusiems tiriamiesiems po 56 gydymo dienų. I fazės tyrime, kuriame buvo vertinamas mirabegrono poveikis 310 sveikų tiriamųjų IOS naudojant Goldmano aplanacinę tonometriją, 100 mg mirabegrono dozės poveikis nebuvo blogesnis nei placebo, gydymo skirtumo nuo pradinio lygio iki 56 dienos pirminės vertinamosios baigties atžvilgiu tiriamiesiems su vidutiniu akispūdžiu; gydymo skirtumo tarp 100 mg mirabegrono ir placebo viršutinė dvipusio 95 % PI riba buvo 0,3 mm Hg.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusių pacientų hiperaktyvi šlapimo pūslė

Mirabegrono veiksmingumas buvo vertinamas trijuose III fazės atsitiktinių imčių dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose 12 savaičių trukmės hiperaktyvios šlapimo pūslės su staigaus ir dažno poreikio šlapintis simptomais bei šlapimo nelaikymu ar be jo gydymo tyrimuose. Į tyrimą buvo įtrauktos moterys (72 %) ir vyrai (28 %), kurių vidutinis amžius buvo 59 metai (18–95 metų). Tyrimo populiaciją sudarė apytikriai 48 % pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti antimuskarininiais vaistinėmis preparatais, ir apytikriai 52 % pacientų, kurie anksčiau buvo gydyti antimuskarininiais vaistinėmis preparatais. Vienaime tyrime 495 pacientai buvo aktyviai kontroliuojami (pailginto atpalaidavimo formos tolterodinu).

Bendros pirminės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo (1) vidutinio šlapimo nelaikymo epizodų per 24 valandas skaičiaus pokytis nuo pradinio lygio iki gydymo pabaigos ir (2) vidutinio šlapinimosi kartų per 24 valandas skaičiaus pokytis nuo pradinio lygio iki gydymo pabaigos remiantis 3 dienų šlapinimosi dienynu. Vartojant mirabegrono buvo pasiektas statistiškai reikšmingai didesnis bendrų pirminių vertinamųjų baigčių ir antrinių vertinamųjų baigčių pagerėjimas, palyginti su placebo (žr. 3 ir 4 lenteles).

3 lentelė. Jungtinių tyrimų bendros pirminės ir atrinktos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys suaugusiųjų gydymo pabaigoje

Parametras	Jungtiniai tyrimai (046, 047, 074)	
	Placebas	Mirabegronas 50 mg
Vidutinis šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 valandas (I VAG) (bendra pirminė)		
n	878	862
Vidutinis pradinis lygis	2,73	2,71
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,10	-1,49
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo* (95 % PI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p vertė	--	< 0,001‡
Vidutinis šlapinimosi epizodų skaičius per 24 valandas (VAG) (bendra pirminė)		
n	1 328	1 324
Vidutinis pradinis lygis	11,58	11,70
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,20	-1,75
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo* (95 % PI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p vertė	--	< 0,001‡
Vidutinis išskirto šlapimo tūris (ml) šlapinimosi metu (VAG) (antrinė)		
n	1 328	1 322
Vidutinis pradinis lygis	159,2	159,0
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	9,4	21,4
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo* (95 % PI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p vertė	--	< 0,001‡
Vidutinis staigaus poreikio šlapintis kartų skaičius (VAG) (antrinė)		
n	1 325	1 323
Vidutinis pradinis lygis	2,39	2,42
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-0,15	-0,26
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo* (95 % PI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p vertė	--	< 0,001‡
Vidutinis impulsinio šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 valandas (I VAG) (antrinė)		
n	858	834
Vidutinis pradinis lygis	2,42	2,42
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-0,98	-1,38
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo* (95 % PI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p vertė	--	< 0,001‡
Vidutinis 3 arba 4 skubumo laipsnio epizodų skaičius per 24 valandas (VAG) (antrinė)		
n	1 324	1 320
Vidutinis pradinis lygis	5,61	5,80
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,29	-1,93
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo* (95 % PI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p vertė	--	< 0,001‡

Parametras	Jungtiniai tyrimai (046, 047, 074)	
	Placebas	Mirabegronas 50 mg
Pasitenkinimas gydymu – vizualinių analogų skalė (VAG) (antrinė)		
n	1 195	1 189
Vidutinis pradinis lygis	4,87	4,82
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	1,25	2,01
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo* (95 % PI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p vertė	--	< 0,001†

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

* Mažiausiųjų kvadratų vidurkis, pakoreguotas pagal pradinį lygį, lytį ir tyrimą.

† Statistiškai reikšmingas pranašumas, palyginti su placebo, 0,05 lygyje be daugialypiškumo korekcijos.

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

VAG: visa analizės grupė, visi atsitiktiniu būdu atrinkti pacientai, kurie suvartojo bent 1 dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato dozę ir kurių šlapinimosi matavimas įrašytas pradinio lygio dienyne ir bent 1 dienyne po pradinio lygio vizito.

I VAG: VAG poaibis, kurio pradinio lygio dienyne taip pat įrašytas bent 1 šlapimo nelaikymo epizodas.

PI: pasikliautinis intervalas

4 lentelė. 046, 047 ir 074 tyrimų bendros pirminės ir atrinktos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys suaugusiųjų gydymo pabaigoje

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	50 mg mirabegrono	4 mg tolterodino ER	Placebas	50 mg mirabegrono	Placebas	50 mg mirabegrono
Vidutinis šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 valandas (I VAG) (bendra pirminė)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Vidutinis pradinis lygis	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p vertė	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Vidutinis šlapinimosi epizodų skaičius per 24 valandas (VAG) (bendra pirminė)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Vidutinis pradinis lygis	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	50 mg mirabegrono	4 mg tolterodino ER	Placebas	50 mg mirabegrono	Placebas	50 mg mirabegrono
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % pasikliautinas intervalas	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p vertė	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Vidutinis išskirto šlapimo tūris (ml) šlapinimosi metu (VAG) (antrinė)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Vidutinis pradinis lygis	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % pasikliautinas intervalas	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p vertė	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Vidutinis staigaus poreikio šlapintis kartų skaičius (VAG) (antrinė)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Vidutinis pradinis lygis	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % pasikliautinas intervalas	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	50 mg mirabegrono	4 mg tolterodino ER	Placebas	50 mg mirabegrono	Placebas	50 mg mirabegrono
nasis intervalas							
p vertė	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Vidutinis impulsinio šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per 24 valandas (I VAG) (antrinė)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Vidutinis pradinis lygis	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p vertė	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Vidutinis 3–4 skubumo laipsnio epizodų skaičius per 24 valandas (VAG) (antrinė)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Vidutinis pradinis lygis	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Vidutinis pokytis nuo pradinio lygio*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % pasikliautinis intervalas	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p vertė	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Pasitenkinimas gydymu – vizualinių analogų skalė (VAG) (antrinė)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Vidutinis pradinis lygis	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Vidutinis pokytis nuo	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

Parametras	046 tyrimas			047 tyrimas		074 tyrimas	
	Placebas	50 mg mirabegrono	4 mg tolterodino ER	Placebas	50 mg mirabegrono	Placebas	50 mg mirabegrono
pradinio lygio*							
Vidutinis skirtumas, palyginti su placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % pasikliautinis intervalas	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p vertė	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Mažiausiųjų kvadratų vidurkis, pakoreguotas pagal pradinį lygį, lytį ir geografinį regioną.

† Statistiškai reikšmingas pranašumas, palyginti su placebo, 0,05 lygyje be daugialypiškumo korekcijos.

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

§ Statistiškai nereikšmingas pranašumas, palyginti su placebo, 0,05 lygyje su daugialypiškumo korekcija.

VAG: visa analizės grupė, visi atsitiktiniu būdu atrinkti pacientai, kurie suvartojo bent 1 dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato dozę ir kurių šlapinimosi matavimas įrašytas pradinio lygio dienyne ir bent 1 dienyne po pradinio lygio vizito.

I VAG: VAG poaibis, kurio pradinio lygio dienyne taip pat įrašytas bent 1 šlapimo nelaikymo epizodas.

50 mg mirabegrono dozė vieną kartą per parą buvo veiksminga pirmojo matavimo laiko momentu 4 savaitę ir išliko veiksminga per visą 12 savaičių gydymo laikotarpį. Veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas atsitiktinių imčių ilgalaikis tyrimas parodė, kad veiksmingumas išliko per 1 metų gydymo laikotarpį.

Su sveikata susijusios gyvenimo kokybės subjektyvaus vertinimo pagerėjimas

Trijuose 12 savaičių trukmės III fazės dvigubai koduotuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose HŠP simptomų gydymas vieną kartą per parą vartojamu mirabegronu, palyginti su placebo, statistiškai reikšmingai pagerino šiuos su sveikata susijusios gyvenimo kokybės matavimo rodiklius: pasitenkinimas gydymu ir varginančių simptomų lygis.

Veiksmingumas pacientams, kuriems HŠP gydymas antimuskarininiais vaistiniais preparatais anksčiau buvo arba nebuvo taikytas

Veiksmingumas buvo įrodytas pacientams, kuriems HŠP gydymas antimuskarininiais vaistiniais preparatais anksčiau buvo arba nebuvo taikytas. Be to, mirabegronas buvo veiksmingas pacientams, kuriems HŠP gydymas antimuskarininiais vaistiniais preparatais anksčiau buvo nutrauktas dėl nepakankamo poveikio (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Bendros pirminės vertinamosios baigtys suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas HŠP gydymas antimuskarininiais vaistiniais preparatais

Parametras	Jungtiniai tyrimai (046, 047, 074)		046 tyrimas		
	Placebas	50 mg mirabegrono	Placebas	50 mg mirabegrono	4 mg tolterodino PA
Pacientai, kuriems anksčiau buvo taikytas HŠP gydymas antimuskarininiais vaistiniais preparatais					

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

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

- * Mažiausiųjų kvadratų vidurkis, pakoreguotas pagal pradinį lygį, lytį, tyrimą, pogrupį bei pogrupį pagal gydymo sąveiką jungtiniuose tyrimuose, ir mažiausiųjų kvadratų vidurkis, pakoreguotas pagal pradinį lygį, lytį, geografinį regioną, pogrupį ir pogrupį pagal gydymo sąveiką 046 tyrime. VAG: visa analizės grupė, visi atsitiktiniu būdu atrinkti pacientai, kurie suvartojo bent 1 dvigubai koduoto tiriamojo vaistinio preparato dozę ir kurių šlapinimosi matavimas įrašytas pradinio lygio dienyne ir bent 1 dienyne po pradinio lygio vizito. I VAG: VAG poaibis, kurio pradinio lygio dienyne taip pat įrašytas bent 1 šlapimo nelaikymo epizodas.

Vaikų neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas

Mirabegrono geriamosios suspensijos ir tablečių veiksmingumas buvo vertinamas 52 savaitių trukmės atvirajame pradinio lygiu kontroliuojamame daugiacentriame dozės pritaikymo NDH sergančių pacientų vaikų gydymo tyrime. Pacientams buvo diagnozuotas NDH su nevalingais detruzoriaus susitraukimais, kai detruzoriaus slėgis padidėjo daugiau nei 15 cm H₂O, ir jiems buvo atlikta švari protarpinė kateterizacija (ŠPK). Pacientams, sveriantiems ≥ 35 kg, buvo skiriamos tabletės, o pacientams, sveriantiems < 35 kg (arba ≥ 35 kg, bet netoleruojantiems tablečių), buvo skiriama geriamoji suspensija. Visiems pacientams mirabegronas buvo skiriamas per burną vieną kartą per parą su maistu. Pradinė dozė buvo 25 mg tabletė arba 3–6 ml geriamosios suspensijos (atsižvelgiant į paciento svorį). Ši dozė buvo padidinta iki 50 mg tabletės arba 6–11 ml geriamosios suspensijos (atsižvelgiant į kūno svorį). Dozės pritaikymo laikotarpis truko ne daugiau kaip 8 savaites, o po jo sekė mažiausiai 52 savaitių dozės palaikymo laikotarpis.

Mirabegronas iš viso buvo skiriamas 86 pacientams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų. Iš jų 71 pacientas buvo gydomas iki 24 savaitės, o 70 – baigė 52 savaitių trukmės gydymo kursą. Iš viso 68 pacientams buvo atlikti galiojantys urodinaminiai matavimai veiksmingumui įvertinti. Tyrimo populiaciją sudarė 39 (45,3 %) berniukai ir 47 (54,7 %) mergaitės. Šioje tyrimo populiacijoje optimizuota palaikomoji dozė 94 % pacientų buvo didžiausia dozė, o 6 % pacientų – pradinė dozė.

Dažniausios (daugiau nei 10 % visų pacientų) į tyrimą įtrauktų vaikų ir paauglių esamos sveikatos būklės, susijusios su NDH, buvo įgimta centrinės nervų sistemos anomalija (atitinkamai 54,5 % ir 48,4 %), meningomielocelė (atitinkamai 27,3 % ir 19,4 %) ir įskilas stuburas (atitinkamai 10,9 % ir 12,9 %). 12,9 % paauglių buvo nustatytas nugaros smegenų pažeidimas.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo didžiausios cistometrinės talpos (angl. *maximum cystometric capacity*, MCC) pokytis nuo pradinio lygio po 24 gydymo mirabegronu savaitių. MCC padidėjimas buvo pastebėtas visose pacientų grupėse (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Pirminė veiksmingumo NDH sergantiems pacientams vaikams vertinamoji baigtis

Parametras	Vaikai nuo 3 iki < 12 metų (N = 43)* Vidurkis (SN)	Paaugliai nuo 12 iki < 18 metų (N = 25)* Vidurkis (SN)
Didžiausia cistometrinė talpa (ml)		
Pradinis lygis	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
24 savaitė	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Pokytis nuo pradinio lygio	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % pasikliautinis intervalas	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N yra pacientų, kurie suvartojo bent vieną dozę ir iš kurių buvo gautos galiojančios MCC vertės pradedant gydymą ir 24 savaitę, skaičius.

Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo šlapimo pūslės elastingumo pokytis nuo pradinio lygio, hiperaktyvaus detruzoriaus susitraukimų skaičius, detruzoriaus slėgis šlapimo pūslei baigiant prisipildyti, šlapimo pūslės tūris prieš pirmąjį detruzoriaus susitraukimą, didžiausias kateterizuoto šlapimo tūris per parą ir šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per parą po 24 savaitių gydymo mirabegronu (žr. 7 lentelę).

7 lentelė. Antrinės NDH sergančių pacientų vaikų veiksmingumo vertinamosios baigtys

Parametras	Vaikai nuo 3 iki < 12 metų (N = 43)* Vidurkis (SN)	Paaugliai nuo 12 iki < 18 metų (N = 25)* Vidurkis (SN)
Šlapimo pūslės elastingumas (ml/cm H₂O)†		
Pradinis lygis	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
24 savaitė	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Pokytis nuo pradinio lygio	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % pasikliautinis intervalas	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)

Parametras	Vaikai nuo 3 iki < 12 metų (N = 43)* Vidurkis (SN)	Paaugliai nuo 12 iki < 18 metų (N = 25)* Vidurkis (SN)
Hiperaktyvaus detruzoriaus susitraukimų skaičius (> 15 cm H₂O)†		
Pradinis lygis	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
24 savaitė	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Pokytis nuo pradinio lygio	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % pasikliautinis intervalas	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detruzoriaus slėgis (cm H₂O) šlapimo pūslei baigiant prisipildyti†		
Pradinis lygis	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
24 savaitė	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Pokytis nuo pradinio lygio	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % pasikliautinis intervalas	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Šlapimo pūslės tūris prieš pirmąjį detruzoriaus susitraukimą (> 15 cm H₂O)†		
Pradinis lygis	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
24 savaitė	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Pokytis nuo pradinio lygio	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % pasikliautinis intervalas	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Didžiausias kateterizuoto šlapimo tūris per parą (ml)†		
Pradinis lygis	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
24 savaitė	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Pokytis nuo pradinio lygio	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 % pasikliautinis intervalas	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per parą†		
Pradinis lygis	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
24 savaitė	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Pokytis nuo pradinio lygio	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 % pasikliautinis intervalas	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N yra pacientų, kurie suvartojo bent vieną dozę ir iš kurių buvo gautos galiojančios MCC vertės pradedant gydymą ir 24 savaitę, skaičius.

† Pacientų (vaikų / paauglių), kurių buvo gauti gydymo pradžios ir 24 savaitės duomenys, skaičius; šlapimo pūslės elastingumas: n = 33 / 21; hiperaktyvaus detruzoriaus susitraukimų skaičius: n = 36 / 22; detruzoriaus slėgis šlapimo pūslei baigiant prisipildyti: n = 36 / 22; šlapimo pūslės tūris prieš pirmąjį detruzoriaus susitraukimą: n = 38 / 24; didžiausias kateterizuoto šlapimo tūris per parą: n = 41 / 23; šlapimo nelaikymo epizodų skaičius per parą: n = 26 / 21.

Vertinamosios baigtys, apie kurias pacientai arba gydytojai pranešė klausimynuose, buvo priimtinumas, pokytis nuo pradinio lygio pagal vaikų šlapimo nelaikymo klausimyną (angl. *Pediatric Incontinence Questionnaire*, PIN-Q), pokytis nuo pradinio lygio pagal paciento bendrojo sunkumo išpūdžio vertinimo skalę (angl. *Patient Global Impression of Severity Scale*, PGI-S) ir gydytojo bendrojo pokyčių išpūdžio vertinimą (angl. *Clinician Global Impression of Change*, CGI-C) (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. NDH sergančių vaikų vertinamosios baigtys, apie kurias pacientai arba gydytojai pranešė klausimynuose

Parametras	Vaikai nuo 3 iki < 12 metų (N = 43)* Vidurkis (SN)	Paaugliai nuo 12 iki < 18 metų (N = 25)* Vidurkis (SN)
Balas pagal vaikų šlapimo nelaikymo klausimyną (PIN-Q)†		
Pradinis lygis	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
24 savaitė	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Pokytis nuo pradinio lygio	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % pasikliautinis intervalas	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Bendras balas pagal paciento bendrojo sunkumo išpūdžio vertinimo skalę (PGI-S)†		

Parametras	Vaikai nuo 3 iki < 12 metų (N = 43)* Vidurkis (SN)	Paaugliai nuo 12 iki < 18 metų (N = 25)* Vidurkis (SN)
Balas pagal vaikų šlapimo nelaikymo klausimyną (PIN-Q)†		
Pradinis lygis	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
24 savaitė	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Pokytis nuo pradinio lygio	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 % pasikliautinis intervalas	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Bendras pokytis pagal gydytojo bendrojo pokyčių išpūdzio vertinimą (CGI-C) 24 savaitę, N (%)†		
Labai ženkliai pagerėjo	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Ženkliai pagerėjo	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimaliai pagerėjo	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Nepakito	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimaliai pablogėjo	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Ženkliai pablogėjo	0	0
Labai ženkliai pablogėjo	0	0

* N yra pacientų, kurie suvartojo bent vieną dozę ir iš kurių buvo gautos galiojančios MCC vertės pradedant gydymą ir 24 savaitę, skaičius.

† Pacientų (vaikų / paauglių), kurių buvo gauti gydymo pradžios ir 24 savaitės duomenys, skaičius.
PIN-Q balas: n = 24 / 21, bendras PGI-S balas: n = 25 / 22; bendras CGI-C 24 savaitę: n = 41 / 24.

Vaikų populiacija

Hiperaktyvi šlapimo pūslė

Mirabegrono tablečių ir geriamosios suspensijos veiksmingumas buvo vertinamas 12 savaičių trukmės dvigubai koduotame, atsitiktinių imčių, daugiacentriame, lygiagrečių grupių, placebo kontroliuojamame, nuoseklaus dozės titravimo tyrime, skirtame hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymui vaikams nuo 5 iki mažiau nei 18 metų. Pacientams, sveriantiems ≥ 35 kg, buvo skiriamos tabletės, o pacientams, sveriantiems < 35 kg (arba ≥ 35 kg, bet negalintiems nuryti tablečių), buvo skiriama geriamoji suspensija. Visiems pacientams mirabegronas buvo skiriamas per burną vieną kartą per parą su maistu. Pradinė dozė buvo 25 mg tabletė arba 3–6 ml geriamosios suspensijos (atsižvelgiant į paciento svorį). Ši dozė buvo padidinta iki 50 mg tabletės arba 6–11 ml geriamosios suspensijos (atsižvelgiant į kūno svorį). Dozės didinimas buvo atliekamas po 4 gydymo savaičių, nebent tyrėjas nusprendavo kitaip.

Iš viso tiriamąjį vaistinį preparatą gavo 23 vaikai (nuo 5 iki mažiau nei 12 metų) ir 3 paaugliai (nuo 12 iki mažiau nei 18 metų). Iš jų 13 tiriamųjų gavo placebo, o 13 tiriamųjų – mirabegroną. Dešimt iš 12 tiriamųjų placebo grupėje ir 9 iš 11 tiriamųjų mirabegrono grupėje baigė tyrimą po 12 savaičių gydymo.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo vidutinio šlapinimosi kartų per 24 valandas skaičiaus pokytis nuo pradinio lygio po 12 savaičių gydymo, vertintas tik vaikams nuo 5 iki mažiau nei 12 metų. Dėl mažo tiriamųjų skaičiaus nebuvo įmanoma tinkamai įvertinti veiksmingumo vertinamųjų baigčių, todėl gauti rezultatai liko neaiškūs.

Pakoreguotas šlapinimosi epizodų per 24 valandas rodmenis mažiausiųjų kvadrantų vidurkio (standartinė vidurkio paklaida) pokytis nuo pradinio lygio iki 12 savaitės / gydymo pabaigos buvo - 3,84 (0,89) vaikams, vartojusiems placebo, ir -1,62 (0,89) vaikams, vartojusiems mirabegroną. Mažiausiųjų kvadrantų vidurkio (standartinė vidurkio paklaida) skirtumas tarp gydymo grupių (placebo minus mirabegrono rodmenų) nebuvo statistiškai reikšmingas: 2,22 (1,34) (90 % PI: -0,15; 4,59; P = 0,121).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Betmiga granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis „Idiopatinės hiperaktyvios šlapimo pūslės gydymas“ (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Tabletės

Suaugusieji

Sveikiems suaugusiems savanoriams išgėrus mirabegrono, jis absorbuojamas, kol pasiekia didžiausią koncentraciją plazmoje ($C_{\max}$) po 3–4 valandų. Absoliutus biologinis įsisavinamumas padidėja nuo 29 % suvartojus 25 mg dozę iki 35 % suvartojus 50 mg dozę. Vidutinis $C_{\max}$ ir AUC didėjo daugiau nei proporcingai dozės dydžiui dozių intervale. Visoje vyrų ir moterų populiacijoje mirabegrono dozę padidinus 2 kartus nuo 50 mg iki 100 mg, $C_{\max}$ ir AUC_{tau} padidėjo apytikriai atitinkamai 2,9 ir 2,6 karto, o mirabegrono dozę padidinus 4 kartus nuo 50 mg iki 200 mg, $C_{\max}$ ir AUC_{tau} padidėjo apytikriai atitinkamai 8,4 ir 6,5 karto. Mirabegrono dozę vartojant vieną kartą per parą pusiausvyrinė koncentracija pasiekama per 7 paras. Mirabegrono vartojant vieną kartą per parą, jo ekspozicija plazmoje esant pusiausvyrinei koncentracijai yra apytikriai dvigubai didesnė nei po vienkartinės dozės.

Tabletės arba granulės geriamajai suspensijai

Vaikų populiacija

Pacientams, kurie vienkartinę mirabegrono dozę geriamosios suspensijos arba tablečių forma išgėrė pavalgę, mirabegrono $T_{\max}$ mediana buvo 4–5 val. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize buvo prognozuojama, kad mirabegrono geriamosios suspensijos arba tablečių $T_{\max}$ mediana, esant pusiausvyrinei koncentracijai, yra 3–4 val.

Geriamosios suspensijos biologinis įsisavinamumas mažesnis nei tablečių. Populiacijos geriamosios suspensijos ir tablečių ekspozicijos (AUC_{tau}) vidurkio santykis yra apytikriai 45 %.

Maisto įtaka absorbcijai

Tabletės

Suaugusieji

50 mg tabletę išgėrus kartu su labai riebiu maistu, mirabegrono $C_{\max}$ ir AUC sumažėjo atitinkamai 45 % ir 17 %. Neriebus maistas mirabegrono $C_{\max}$ ir AUC sumažino atitinkamai 75 % ir 51 %. III fazės tyrimuose su suaugusiaisiais, kuriuose mirabegrono buvo skiriama tiek su maistu, tiek nevalgius, buvo įrodytas jo saugumas ir veiksmingumas. Todėl rekomenduojamas mirabegrono dozės galima vartoti su maistu arba nevalgius.

Tabletės arba granulės geriamajai suspensijai

Vaikų populiacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos modeliu buvo prognozuojama, kad pacientams, kurie mirabegrono išgėrė pavalgę, AUC_{tau}, esant pusiausvyrinei koncentracijai, bus 44,7 %, palyginti su tokią pat dozę išgėrusiais nevalgiusiais pacientais. Ši vertė atitinka AUC_{inf} rezultatus, gautus atlikus maisto poveikio vienkartinę mirabegrono dozei tyrimus. Atlikus III fazės vaikų tyrimą buvo įrodyta, kad su maistu skiriamas mirabegronas yra ir saugus, ir veiksmingas. Dozavimo rekomendacijos

pagrįstos tikėtina ekspozicija pavalgius. Todėl vaikai turi rekomenduojamą mirabegrono dozę vartoti su maistu.

Pasiskirstymas

Tabletės

Suaugusieji

Mirabegronas pasiskirsto plačiai. Pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai (V_{ss}) yra apytikriai 1 670 l. Mirabegronas (apytikriai 71 %) jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų ir pasižymi vidutinišku afinitetu albuminui ir alfa-1 rūgščiajam glikoproteinui. Mirabegronas pasiskirsto eritrocituose. *In vitro* ^{14}C mirabegrono koncentracija eritrocituose buvo apytikriai du kartus didesnė nei plazmoje.

Tabletės arba granulės geriamajai suspensijai

Vaikų populiacija

Mirabegrono pasiskirstymo tūris buvo santykinai didelis ir didėjo didėjant kūno svoriui pagal populiacijos farmakokinetikos analize pagrįstus alometrinis principus. Įvertinus galimus kūno svorio skirtumus, amžius, lytis ir pacientų populiacija įtakos pasiskirstymo tūriui neturėjo.

Biotransformacija

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

Remiantis tyrimais *in vitro*, mažai tikėtina, kad mirabegronas slopintų kartu skiriamų vaistinių preparatų, kurie metabolizuojami veikiant citochromo P450 fermentams CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2E1, metabolizmą, nes mirabegronas neslopina šių fermentų aktyvumo esant kliniškai reikšmingai koncentracijai. Mirabegronas neskatina CYP1A2 arba CYP3A. Manoma, kad mirabegronas nesukelia kliniškai reikšmingo OCT vykdomos vaistinių preparatų pernašos slopinimo.

Nors tyrimai *in vitro* rodo CYP2D6 ir CYP3A4 vaidmenį mirabegrono oksidaciniame metabolizme, rezultatai *in vivo* rodo, kad šie fermentai vaidina ribotą vaidmenį visame šalinime. *In vitro* ir *ex vivo* tyrimai parodė, kad mirabegrono metabolizme, be CYP3A4 ir CYP2D6, taip pat dalyvauja butirilcholinesterazė, UGT ir galbūt alkoholdehidrogenazė (ADH).

CYP2D6 polimorfizmas

Sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, kurių organizme CYP2D6 substratai (naudojami kaip CYP2D6 slopinimo pakaitalas) genotiškai metabolizuojami silpnai, vienkartinės 160 mg IR formos mirabegrono dozės C_{max} ir AUC_{inf} buvo 14 % ir 19 % didesni nei žmonių, kurių metabolizmas intensyvus, o tai rodo, kad CYP2D6 genetinis polimorfizmas turi minimalų poveikį vidutinei mirabegrono ekspozicijai plazmoje. Mirabegrono sąveikos su žinomu CYP2D6 inhibitoriumi nesitikima ir ji nebuvo tirta. Mirabegrono dozės koreguoti nereikia jį skiriant kartu su CYP2D6 inhibitoriais arba suaugusiems pacientams, kurie CYP2D6 substratus metabolizuoja silpnai.

Eliminacija

Tabletės

Suaugusieji

Bendras klirensas organizme (CL_{tot}) iš plazmos yra apytikriai 57 l/val. Galutinis pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra apytikriai 50 valandų. Inkstų klirensas (CL_R) yra apytikriai 13 l/val., o tai atitinka beveik 25 % CL_{tot} . Mirabegrono eliminacija per inkstus pirmiausiai vyksta aktyvios sekrecijos pro kanalėlius ir glomerulų filtracijos būdu. Nepakitęs mirabegrono ekskrecija su šlapimu priklauso nuo dozės ir svyruoja nuo apytikriai 6,0 % po 25 mg paros dozės iki apytikriai 12,2 % po 100 mg paros dozės. Sveikiems suaugusiems savanoriams suvartojus 160 mg ^{14}C mirabegrono, apytikriai 55 % radioaktyviuoju izotopu žymėto kiekio buvo aptikta šlapime, o 34 % – išmatose. Nepakitęs mirabegronas sudarė 45 % šlapimo radioaktyvumo, o tai rodo, kad esama metabolitų. Nepakitęs mirabegronas sudarė didžiąją dalį išmatų radioaktyvumo.

Tabletės arba granulės geriamajai suspensijai

Vaikų populiacija

Buvo prognozuojama, kad mirabegrono klirensas didės didėjant kūno svoriui pagal populiacijos farmakokinetikos analize pagrįstus alometrinčius principus. Tariamąjo klirenso parametrai reikšmingos įtakos turėjo dozė, forma ir maisto poveikis santykiniam biologiniam įsisavinamumui. Dėl šio poveikio biologiniam įsisavinamumui tariamąjo klirenso vertės, nors buvo labai įvairios, tačiau vaikų ir paauglių paprastai buvo panašios, nepaisant kūno svorio skirtumų.

Amžius

Tabletės

Suaugusieji

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

Tabletės arba granulės geriamajai suspensijai

Vaikų populiacija

Nebuvo prognozuojama, kad, įvertinus pacientų nuo 3 iki mažiau nei 18 metų kūno svorio skirtumus, amžius turėtų įtakos pagrindiniams mirabegrono farmakokinetiniams parametrams. Modeliai, į kuriuos buvo įtrauktas amžius, reikšmingai nepagerino vaikų populiacijos farmakokinetikos modelio, o tai rodo, kad norint įvertinti amžiaus lemiamus mirabegrono farmakokinetikos skirtumus pakanka įtraukti kūno svorį.

Lytis

Tabletės

Suaugusieji

Moterų C_{max} ir AUC vertės yra apytikriai 40–50 % didesnės nei vyrų. C_{max} ir AUC verčių lyčių skirtumai priskiriami kūno masės ir biologinio įsisavinamumo skirtumams.

Tabletės arba granulės geriamajai suspensijai

Vaikų populiacija

Vaikų nuo 3 iki mažiau nei 18 metų populiacijoje lytis reikšmingo poveikio mirabegrono farmakokinetikai neturi.

Rasė

Rasė neturi įtakos suaugusiųjų mirabegrono farmakokinetikai.

Sutrikusi inkstų funkcija

Paskyrus vienkartinę 100 mg mirabegrono dozę suaugusiems savanoriams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas (aGFG-MDRD 60–89 ml/min/1,73 m²), vidutinės mirabegrono C_{max} ir AUC vertės padidėjo 6 % ir 31 %, palyginti su suaugusiais savanoriais, kurių inkstų funkcija normali. Suaugusiems savanoriams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo (aGFG-MDRD 30–59 ml/min/1,73 m²), C_{max} ir AUC vertės padidėjo atitinkamai 23 % ir 66 %. Suaugusiems savanoriams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra sunkus (aGFG-MDRD 15–29 ml/min/1,73 m²), vidutinės C_{max} ir AUC vertės buvo 92 % ir 118 % didesnės. Mirabegronas nebuvo tirtas su pacientais, sergančiais GSIL (aGFG < 15 ml/min/1,73 m²), arba su pacientais, kuriems reikia hemodializės.

Sutrikusi kepenų funkcija

Paskyrus vienkartinę 100 mg mirabegrono dozę suaugusiems savanoriams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra lengvas („Child-Pugh“ A klasė), vidutinės mirabegrono C_{max} ir AUC vertės padidėjo 9 % ir 19 %, palyginti su suaugusiais savanoriais, kurių kepenų funkcija normali. Suaugusiems savanoriams, kurių kepenų funkcijos sutrikimas yra vidutinio sunkumo („Child-Pugh“ B klasė), vidutinės C_{max} ir AUC vertės buvo 175 % ir 65 % didesnės. Mirabegronas nebuvo tirtas su pacientais, kurių kepenų sutrikimas yra sunkus („Child-Pugh“ C klasė).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikiniais tyrimais nustatytas toksiškumas konkreitiems organams atitiko klinikinius stebėjimus. Žiurkėms buvo pastebėtas laikinas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ir hepatocitų pokyčiai (nekrozė ir glikogeno dalelių sumažėjimas) bei sumažėjusi leptino koncentracija plazmoje. Nustatytas padidėjęs žiurkių, triušių, šunų ir beždžionių širdies susitraukimų dažnis. Genotoksiškumo ir kancerogeniškumo tyrimai neparodė genotoksinio ar kancerogeninio poveikio *in vivo*.

Mirabegronas neturėjo pastebimo poveikio gonadotropinių ar lytinių steroidų hormonų koncentracijai. Be to, nebuvo pastebėta poveikio vaisingumui skiriant subletalas dozes (žmogaus lygiavertė dozė buvo 19 kartų didesnė už didžiausią žmogui rekomenduojamą dozę (DŽRD)). Pagrindiniai triušių embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimuose nustatyti sutrikimai apėmė širdies formavimosi anomalijas (aortos išsiplėtimą, kardiomegaliją), kai sisteminė ekspozicija buvo 36 kartus didesnė nei ta, kuri susidaro skiriant DŽRD. Be to, esant 14 kartų didesnei sistemei ekspozicijai nei ta, kuri susidaro skiriant DŽRD, sutriko triušių plaučių formavimasis (nebuvo pridėtinės plaučio skilties) ir padaugėjo vaisiaus žuvimo po implantacijos atvejų, o žiurkėms pasireiškė grįžtamasis poveikis kaulėjimui (banguoti šonkauliai, pavėluotas kaulėjimas, sumažėjęs sukaulėjusių krūtinkaulių, delnakaulių ar padikaulių skaičius), kai sisteminė ekspozicija buvo 22 kartus didesnė nei ta, kuri susidaro skiriant DŽRD. Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui pasireiškė skiriant motininiam gyvūnui toksiškas dozes. Įrodyta, kad triušių širdies ir kraujagyslių formavimosi ydos atsiranda dėl beta-1 adrenoreceptoriaus aktyvavimo.

Bendrieji saugumo duomenys, gauti tyrimuose su žiurkių jaunikliais, buvo panašūs į saugumo duomenis, gautus tyrimuose su suaugusiais gyvūnais. Žiurkių jaunikliams, kuriems 13 savaičių buvo girdomas mirabegronas, esant maždaug 12 kartų didesnei sistemei ekspozicijai nei prognozuojama

sisteminė ekspozicija vaikams, nustatytas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ir kepenų masės padidėjimas, tačiau histopatologinių pokyčių nebuvo. Su žiurkių jaunikliais atlikus kartotinių dozių saugumo tyrimus nebuvo nustatyta jokio poveikio fiziniam vystymuisi ar lytiniam brendimui. Mirabegronas, skiriamas nuo nujunkymo iki lytinio brendimo, neturėjo įtakos gebėjimui poruotis, vaisingumui ar embriono ir vaisiaus vystymuisi. Skiriant mirabegrono padidėjo žiurkių jauniklių lipolizė ir suvartojamo ėdalo kiekis, tačiau sumažėjo kūno masės prieaugis.

Su radioaktyviuoju izotopu žymėtu mirabegronu atlikti farmakokinetikos tyrimai parodė, kad su žiurkių pienu išskiriamas bepakaičio junginio ir (arba) jo metabolitų kiekis yra apytikriai 1,7 karto didesnis už plazmoje 4 valandą po suvartojimo esantį kiekį (žr. 4.6 skyrių).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio polistireno sulfonatas
Praskiesta vandenilio chlorido rūgštis
Ksantano lipai
Hipromeliozė
Manitolis (E421)
Magnio stearatas
Acesulfamo kalio druska
Metilo parahidroksibenzoatas (E218)
Etilo parahidroksibenzoatas (E214)
Simetikonas
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas buteliukas

3 metai.

Paruošus

Paruoštą suspensiją laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 28 dienas nuo suspensijos paruošimo dienos. Negalima šaldyti ar užšaldyti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Buteliuką iki paruošimo laikyti neatidarytame maišiuke, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Betmiga granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai tiekiamos dviejų tipų pakuotėse; abiejose yra keli paruošimui skirti reikmenys. Vieno tipo pakuotėje yra:

- dėžutėje: maišiukas, 5 ml geriamasis švirkštas, adapteris ir pakuotės lapelis;
- maišiuke: matavimo taurelė, gintaro spalvos polietilentereftalato (PET) buteliukas (118 ml) su užsukamu polipropileno (PP) dangteliu ir sausiklis.

Kito tipo pakuotėje yra:

- dėžutėje: maišiukas, 5 ml geriamasis švirkštas, adapteris ir pakuotės lapelis;
- maišiuke: gintaro spalvos polietilentereftalato (PET) buteliukas (118 ml) su užsukamu polipropileno (PP) dangteliu ir sausiklis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Ant matavimo taurelės yra 10 ml (maks. 60 ml), o ant geriamojo švirkšto – 0,1 ml ir 0,5 ml (maks. 5 ml) gradavimo žymos.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Geriamąjį švirkštą ir adapterį laikyti švarioje bei sausoje vietoje ir saugoti nuo saulės spindulių bei karščio.

Granulėms ištirpinti prieš vartojimą naudoti matavimo taurelę (jei yra) (paruošimo instrukcijos pateiktos toliau). Su 100 ml vandens paruošta geriamoji suspensija yra blyškios rusvai geltonos spalvos.

Granulėms ištirpus, buteliuką kiekvieną kartą prieš vartojant 1 minutę stipriai kratyti. Prie Betmiga granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai pridedamą geriamąjį švirkštą būtina naudoti su adapteriu, kad būtų galima pamatuoti ir išgerti tinkamą dozę.

Paruošimo instrukcijos

1. Atidarykite dėžutę ir išimkite maišiuką, švirkštą bei adapterį. Buteliuką iki paruošimo laikykite neatidarytame maišiuke.
2. Kai būsite pasiruošę ruošti, atidarykite maišiuką ir išimkite buteliuką bei matavimo taurelę.
3. Tuščią maišiuką ir sausiklį išmeskite. Neprarykite sausiklio.
4. Kelis kartus bakstelėkite uždaryto buteliuko viršų, kad granulės atsilaivintų.
5. Buteliuką padėkite ant lygaus paviršiaus ir nuimkite dangtelį.
6. Atmatuokite iš viso 100 ml vandens ir supilkite į buteliuką. Jei pridėta matavimo taurelė, pirmiausia matavimo taurele atmatuokite 50 ml vandens ir jį supilkite į buteliuką. Taurele dar kartą atmatuokite 50 ml vandens ir jį vėl supilkite į buteliuką.
7. Buteliuką vėl uždarykite dangteliu. Tuoju pat stipriai kratykite 1 minutę, tada 10–30 minučių palikite stovėti. Dar kartą stipriai kratykite 1 minutę.
8. Buteliuko etiketėje įrašykite datą – 28 dienų nuo paruošimo dienos.
9. Buteliuką padėkite ant lygaus paviršiaus ir nuimkite dangtelį.
10. Tvirtai įspauskite adapterį į buteliuko kaklelį.
11. Įsitikinkite, kad adapterio viršus yra lygus su buteliuko kaklelio viršumi. Adapteris turi likti buteliuko kaklelyje iki 28 dienų tinkamumo laiko pabaigos.
12. Buteliuką vėl uždarykite dangteliu.

Geriamojo švirkšto valymas

Baigę naudotis, geriamąjį švirkštą išplaukite šiltu vandeniu.

Pirmą kartą atidarius, geriamąjį švirkštą galima naudoti visą 28 dienų tinkamumo laiką (žr. 6.3 skyrių).

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Po paruošimo praėjus 28 dienoms likusį vaistinį preparatą išmeskite.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

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

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

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

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

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

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

• Rizikos valdymo planas (RVP)

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ LIZDINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
mirabegronum

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

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg mirabegrono

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

betmiga 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ LIZDINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
mirabegronum

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

Kiekvienoje tabletėje yra 50 mg mirabegrono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

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

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

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

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

betmiga 50 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

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

LIZDINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
mirabegronum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

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

LIZDINĖ PAKUOTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės
mirabegronum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Astellas Pharma Europe B.V.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 8 mg/ml granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai
mirabegronum

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

Viename buteliuke yra 830 g mirabegrono.
Paruošus, viename buteliuke yra 105 ml geriamosios suspensijos. Kiekviename ml geriamosios suspensijos yra 8 mg mirabegrono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra E214 ir E218.
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai.
1 buteliuke yra 8,3 g granulių.
1 buteliukas ir 1 matavimo taurelė maišiuje, 5 ml geriamasis švirkštas, 1 adapteris.
105 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną paruošus su 100 ml vandens.
Kiekvieną kartą prieš vartodami 1 minutę stipriai pakratykite.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Neprarykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštą suspensiją laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 28 dienas.

Negalima šaldyti ar užšaldyti.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką iki paruošimo laikyti neatidarytame maišiuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

Nesuvartotą vaistą išmeskite po 28 dienų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

betmiga 8 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

MAIŠIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 8 mg/ml granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai
mirabegronum

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai.
1 buteliukas
105 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Neprarykite sausiklio.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką iki paruošimo laikyti neatidarytame maišiuke.

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

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Betmiga 8 mg/ml granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai
mirabegronum

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

Viename buteliuke yra 8,3 g mirabegrono.
Paruošus, viename buteliuke yra 105 ml geriamosios suspensijos. Kiekviename ml geriamosios suspensijos yra 8 mg mirabegrono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra etilo parahidroksibenzoato (E214) ir metilo parahidroksibenzoato (E218).
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną paruošus su 100 ml vandens.
Kiekvieną kartą prieš vartodami 1 minutę stipriai pakratykite.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Paruoštą suspensiją laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 28 dienas. Negalima šaldyti ar užšaldyti.

Išmesti po: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką iki paruošimo laikyti neatidarytame maišiuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

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

Nesuvartotą vaistą išmeskite po 28 dienų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Betmiga 25 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

Betmiga 50 mg pailginto atpalaidavimo tabletės

mirabegronas (*mirabegronum*)

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Betmiga ir kam jis vartojamas

Betmiga sudėtyje yra veikliosios medžiagos mirabegrono. Šis šlapimo pūslės raumenis atpalaiduojantis vaistas (dar vadinamas beta-3 adrenoreceptorių agonistu) sumažina hiperaktyvios šlapimo pūslės aktyvumą, gydo susijusius simptomus ir sumažina neurogeninį detruzoriaus hiperaktyvumą.

Betmiga vartojamas:

- suaugusiųjų būklės, kuri vadinama hiperaktyvia šlapimo pūsle, simptomų gydymui. Šie simptomai – tai staigus noras ištuštinti šlapimo pūslę (vadinamasis skubumas), šlapimo pūslės ištuštinimas dažniau nei įprasta (vadinamasis padidėjęs šlapinimosi dažnis), negalėjimas kontroliuoti šlapimo pūslės ištuštinimo (vadinamasis skubus šlapimo nelaikymas);
- vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų būklės, vadinamos neurogeniniu detruzoriaus hiperaktyvumu, gydymui. Neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas yra būklė, kai iš prigimties arba dėl nervų, kurie kontroliuoja šlapimo pūslę, pažeidimo atsiranda nevalingų šlapimo pūslės susitraukimų. Jei neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas negydomas, gali būti pažeista šlapimo pūslė ir (arba) inkstai. Betmiga vartojamas siekiant padidinti šlapimo kiekį, kurį šlapimo pūslė gali sulaikyti, ir sumažinti šlapimo nelaikymą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Betmiga

Betmiga vartoti draudžiama

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Betmiga:

- jeigu Jums sunku ištuštinti šlapimo pūslę, silpna šlapimo srovė arba jeigu vartojate kitų vaistų nuo padidėjusio šlapimo pūslės aktyvumo ar neurogeninio detruzoriaus hiperaktyvumo, pvz., anticholinerginių vaistų;

- jeigu sergate inkstų arba kepenų ligomis. Jūsų gydytojas gali sumažinti dozę arba pasakyti, kad negalite vartoti Betmiga, ypač jeigu vartojate kitų vaistų, pvz.: itrakonazolo, ketokonazolo (nuo grybelinių infekcijų), ritonaviro (nuo ŽIV / AIDS) ar klaritromicino (nuo bakterinių infekcijų). Pasakykite gydytojui, kokius vaistus vartojate;
- jeigu turite pakitimų EKG (širdies veiklos registravimas), vadinamų QT pailgėjimu, arba jeigu vartojate vaistų, kurie tai sukelia, pvz.:
 - o vaistų, kurie vartojami širdies ritmo sutrikimams gydyti, pvz.: chinidino, sotalolio, prokainamido, ibutilido, flekainido, dofetilido ir amjodarono;
 - o vaistų, vartojamų alerginei slogai gydyti;
 - o antipsichotinių vaistų (psichikos ligoms gydyti skirtų vaistų), pvz.: tioridazino, mezoridazino, haloperidolio ir chlorpromazino;
 - o vaistų nuo infekcijos, pvz.: pentamidino, moksifloksacino, eritromicino ir klaritromicino.

Betmiga gali didinti kraujospūdį ar pabloginti Jūsų kraujospūdžio kontrolę, jei Jums anksčiau yra buvę padidėjusio kraujospūdžio atvejų. Rekomenduojama, kad, kol vartosite šio vaisto, gydytojas tikrintų Jūsų kraujospūdį.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams hiperaktyviai šlapimo pūslei gydyti, nes Betmiga saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai nebuvo ištirti.

Betmiga draudžiama vartoti neurogenino detruzoriaus hiperaktyvumo gydymui jaunesniems nei 3 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Betmiga

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

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

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

3. Kaip vartoti Betmiga

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

Vartojimas suaugusiesiems, kuriems nustatyta hiperaktyvi šlapimo pūslė

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

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 3 iki mažiau nei 18 metų), kuriems nustatytas neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas

Vartokite šį vaistą per burną vieną kartą per parą. Šią tabletę turite praryti visą užgerdami skysčiu. Tabletės nesmulkinkite ir nekramtykite. Betmiga reikia vartoti valgio metu. Gydytojas pasakys, kokią dozę Jums arba Jūsų vaikui reikia vartoti. Pacientui tinkamą dozę gydytojas apskaičiuos pagal paciento kūno svorį. Turite atidžiai laikytis jo nurodymų.

Ką daryti pavartojus per didelę Betmiga dozę?

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

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

Pamiršus pavartoti Betmiga

Jeigu užmiršote išgerti savo vaisto, išgerkite dozę, kai tik prisiminsite. Jeigu iki kitos dozės liko mažiau nei 12 valandų, dozę praleiskite ir toliau vartokite vaisto įprastu laiku.

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

Nustojus vartoti Betmiga

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

Nenustokite vartoti Betmiga nepasitarę su gydytoju, nes Jūsų hiperaktyvios šlapimo pūslės arba neurogeninio detruzoriaus hiperaktyvumo simptomai gali atsinaujinti.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

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

Kiti šalutiniai poveikiai yra:

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

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

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

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

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

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

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- Labai aukštas kraujospūdis (hipertenzinė krizė)

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Nemiga
- Sumišimas

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

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Betmiga

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Betmiga sudėtis

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

Betmiga išvaizda ir kiekis pakuotėje

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

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

Betmiga tiekiamas aliuminio-aliuminio lizdinėse plokštelėse po 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 arba 200 tablečių.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

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

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Betmiga 8 mg/ml granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai mirabegronas (*mirabegronum*)

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Betmiga ir kam jis vartojamas

Betmiga sudėtyje yra veikliosios medžiagos mirabegrono. Tai yra šlapimo pūslės raumenis atpalaiduojantis vaistas (vadinamasis beta 3 adrenoreceptorių agonistas), kuris sumažina neurogeninį detruzoriaus hiperaktyvumą.

Betmiga vartojamas būklės, vadinamos neurogeniniu detruzoriaus hiperaktyvumu, gydymui vaikams nuo 3 iki mažiau nei 18 metų. Neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas yra būklė, kai iš prigimties arba dėl nervų, kurie kontroliuoja šlapimo pūslę, sužalojimo atsiranda nevalingų šlapimo pūslės susitraukimų. Jei neurogeninis detruzoriaus hiperaktyvumas negydomas, gali būti pažeista šlapimo pūslė ir (arba) inkstai. Betmiga vartojamas siekiant padidinti šlapimo kiekį, kurį šlapimo pūslė gali sulaikyti, ir sumažinti šlapimo nelaikymą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Betmiga

Betmiga vartoti draudžiama:

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Betmiga:

- jeigu Jums sunku ištuštinti šlapimo pūslę, silpna šlapimo srovė arba neurogeniniam detruzoriaus hiperaktyvumui gydyti vartojate kitų (pvz., anticholinerginių) vaistų;
- jeigu sergate inkstų arba kepenų ligomis. Jūsų gydytojas gali sumažinti dozę arba pasakyti, kad negalite vartoti Betmiga, ypač jeigu vartojate kitų vaistų, pvz., itrakonazolo, ketokonazolo (nuo grybelinių infekcijų), ritonaviro (nuo ŽIV / AIDS) ar klaritromicino (nuo bakterinės infekcijos). Pasakykite gydytojui, kokius vaistus vartojate;

- turite pakitimų EKG (širdies veiklos registravimas), vadinamų QT pailgėjimu, arba jeigu vartojate vaistų, kurie tai sukelia, pvz.:
 - vaistų, kurie vartojami ritmo sutrikimams gydyti, pvz., chinidino, sotalolio, prokainamido, ibutilido, flekainido, dofetilido ir amjodarono;
 - vaistų, vartojamų alerginei slogai gydyti;
 - vaistų nuo psichozės (psichikos sutrikimams gydyti skirtų vaistų), pvz.: tioridazino, mezoridazino, haloperidolio ir chlorpromazino;
 - vaistų nuo infekcijos, pvz., pentamidino, moksifloksacino, eritromicino ir klaritromicino.

Betmiga gali didinti kraujospūdį ar pabloginti Jūsų kraujospūdžio kontrolę, jei Jums anksčiau yra buvę padidėjusio kraujospūdžio atvejų. Rekomenduojama, kad, kol vartosite šio vaisto, gydytojas tikrintų Jūsų kraujospūdį, .

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto neduokite jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams hiperaktyviai šlapimo pūslei gydyti, nes Betmiga saugumas ir veiksmingumas šioje amžiaus grupėje nebuvo ištirti.

Betmiga negalima vartoti neurogeniniam detruzoriaus hiperaktyvumui gydyti jaunesniems nei 3 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Betmiga

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

Betmiga gali turėti įtakos kitų vaistų poveikiui, o kiti vaistai gali turėti įtakos šio vaisto poveikiui.

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

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

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

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Betmiga sudėtyje yra etilo parahidroksibenzoato (E214), metilo parahidroksibenzoato (E218) ir natrio.

Jie gali sukelti alerginių reakcijų, kurios gali būti uždelstos.

Šio vaisto 10 ml geriamosios suspensijos yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Betmiga

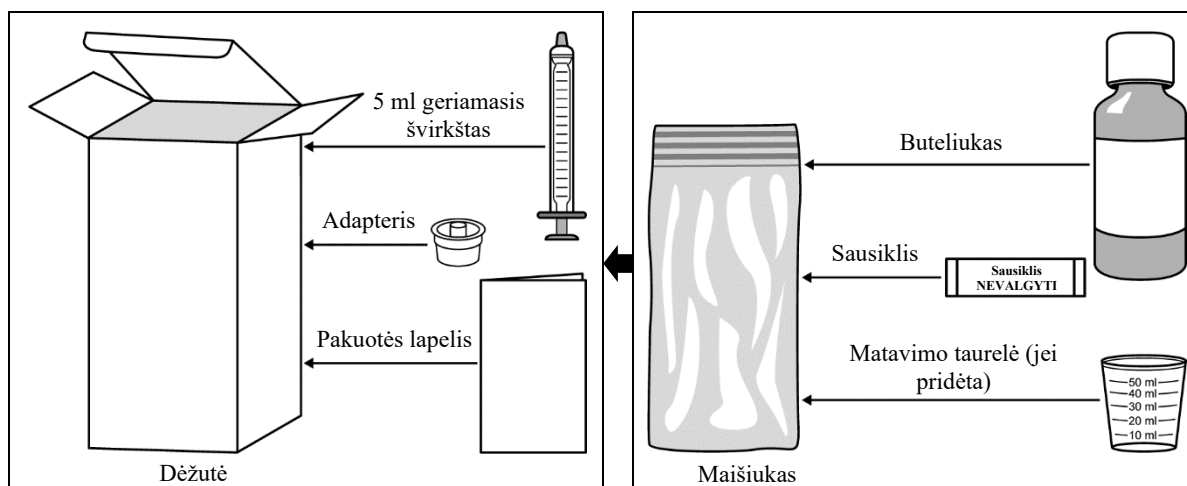
Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Vartokite šį vaistą per burną kartą per parą. Betmiga reikia vartoti valgio metu. Gydytojas pasakys, kokią dozę Jums arba Jūsų vaikui reikia vartoti. Pacientui tinkamą dozę gydytojas apskaičiuos pagal paciento kūno svorį. Turite atidžiai laikytis jo nurodymų.

Kaip vartoti Betmiga naudojant geriamąjį švirkštą

Vaistą turi paruošti vaistininkas, išskyrus atvejus, kai vaistininkas to padaryti negali. Tais atvejais, kai vaistininkas vaisto paruošti negali, pridėdama matavimo taurele pamatuokite paruošimui naudojamo vandens tūrį.

Naudokite prie Betmiga granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai pridėdamą geriamąjį švirkštą ir adapterį tinkamai dozei pamatuoti. Jei per parą turite išgerti didesnę nei 5 ml dozę, geriamąjį švirkštą panaudokite du kartus, kad suvartotumėte visą kiekvienos dozės kiekį. Pakuotėje yra toliau pavaizduoti reikmenys.

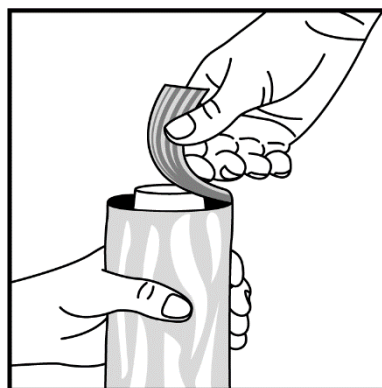


Pastaba. Maišiuke yra matavimo taurelė (jei pridėta), buteliukas ir sausiklis. Maišiukas įdėtas į dėžutę kartu su geriamuoju švirkštu, adapteriu ir pakuotės lapeliu.

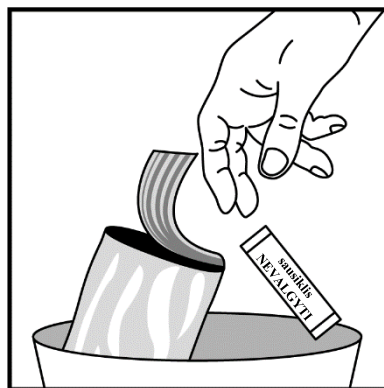
Betmiga granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai buteliuko paruošimas pirmajam vartojimui (naudojantis matavimo taurele)

Pastaba. Jei vaistininkas vaistą jau paruošė, šį skyrių praleiskite ir pereikite prie kito skyriaus „Kiekvieną kartą prieš vaistą geriant“.

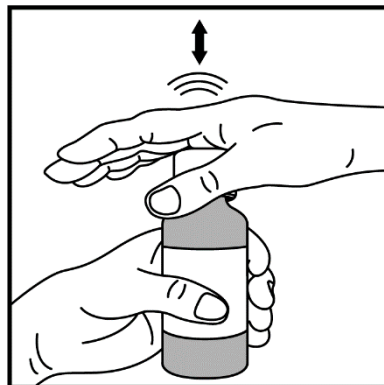
1.
 - Atidarykite dėžutę ir išimkite maišiuką, švirkštą bei adapterį.
 - Buteliuką iki paruošimo laikykite neatidarytame maišiuke.
 - Atidarykite maišiuką ir išimkite buteliuką bei matavimo taurelę.



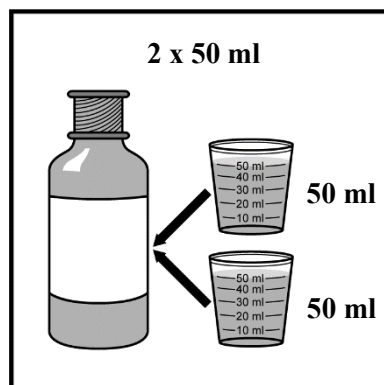
2. • Tuščią maišiuką ir sausiklį išmeskite.
Neprarykite sausiklio.



3. • Kelis kartus bakstelėkite uždaryto buteliuko viršų, kad granulės atsilaisvintų.
• Buteliuką padėkite ant lygaus paviršiaus ir nuimkite dangtelį.



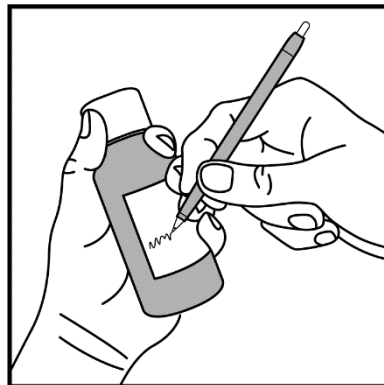
4. • Taurele atmatuokite 50 ml vandens ir jį supilkite į buteliuką.
• Naudodamiesi taurele dar kartą atmatuokite 50 ml vandens ir jį supilkite į buteliuką, kad jame iš viso būtų 100 ml vandens.



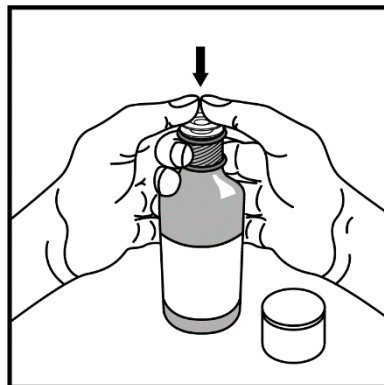
5. • Buteliuką vėl uždarykite dangteliu.
• Tuoju pat 1 minutę stipriai kratykite, tada 10–30 minučių palikite stovėti.
• Dar kartą 1 minutę stipriai kratykite.



6. • Buteliuko etiketėje įrašykite datą – 28 dienų nuo paruošimo dienos.



7. • Buteliuką padėkite ant lygaus paviršiaus ir nuimkite dangtelį.
• Tvirtai išspauskite adapterį į buteliuko kaklelį.
• Įsitikinkite, kad adapterio viršus yra lygus su buteliuko kaklelio viršumi. Adapteris turi likti buteliuko kaklelyje iki 28 dienų tinkamumo laiko pabaigos.
• Buteliuką vėl uždarykite dangteliu.



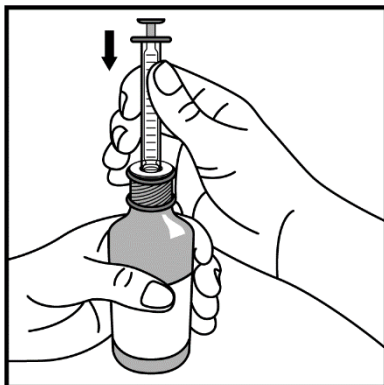
Kiekvieną kartą prieš vaistą geriant

Pastaba. Kiekvieną dieną buteliuką 1 minutę stipriai kratykite, kad neliktų nusėdusių granulių.

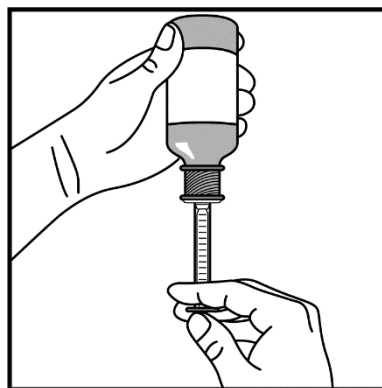
1. • Buteliuką 1 minutę stipriai kratykite.
• Tada jį palikite stovėti, kol suspensijos paviršiuje nebeliks putų (maždaug 1–2 minutes).



2. • Nuimkite buteliuko dangtelį.
• Įstatykite geriamojo švirkšto antgalį į vidurinę buteliuko adapterio angą taip, kad jis tvirtai laikytųsi.
• Neištraukite švirkšto stūmoklio.

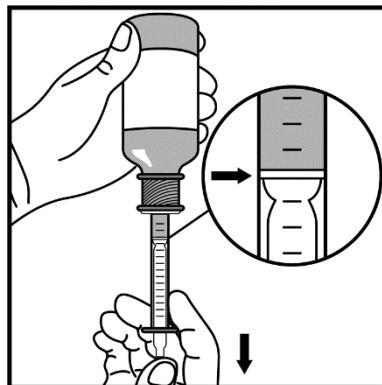


3. • Buteliuką su švirkštu atsargiai apverskite.

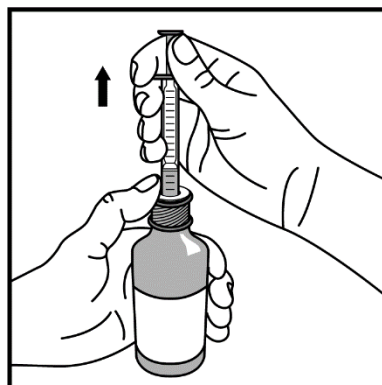


4. • Švirkšto stūmoklį lėtai traukite atgal, kad iš apversto buteliuko įtrauktumėte gydytojo paskirtą kiekį. Vaistą reikia išgerti per 1 valandą po įtraukimo į švirkštą.
• Jei gydytojas paskyrė daugiau nei 5 ml, švirkštą reikės naudoti du kartus.

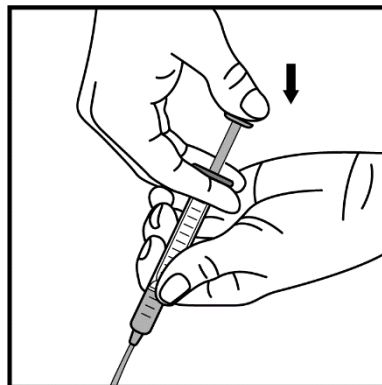
Pavyzdžiui, jei dozė yra 8 ml, pirmiausia įtraukite ir išgerkite 5 ml vaisto, o tada įtraukite 3 ml vaisto ir vėl išgerkite.



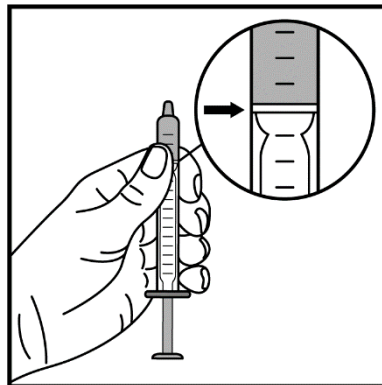
5. • Švirkšto neištraukite ir buteliuką atverskite į vertikalią padėtį. Stenkitės nejudinti švirkšto stūmoklio.
• Švirkštą atsargiai ištraukite iš adapterio.
• Dozę baigę ruošti, buteliuką uždarykite dangteliu.



6. • Pašalinkite perteklių, jei netyčia įtraukėte per daug vaisto.



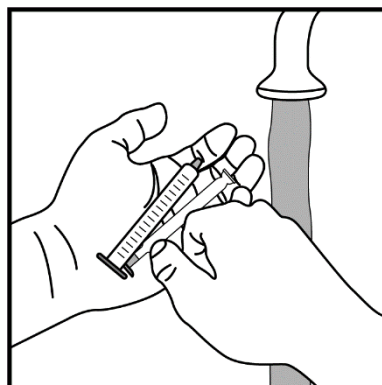
7. • Įsitikinkite, kad pamatavote tinkamą kiekį.



8. • Švirkštą įsidėkite į burną ir stūmoklį atsargiai paspauskite žemyn, kad vaistą išgertumėte.



9. • Švirkštą išardykite ir nuplaukite šiltu vandeniu.
• Leiskite jam išdžiūti, kad galėtumėte naudoti kitą kartą.



Šio vaisto negalima maišyti su kitais vaistais.

Ką daryti pavartojus per didelę Betmiga dozę?

Jeigu išgėrėte per daug Betmiga arba jeigu Betmiga netyčia išgėrė kas nors kitas, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją, vaistininką arba ligoninę.

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

Pamiršus pavartoti Betmiga

Jei pamiršote išgerti vaisto, praleistą dozę išgerkite vėliau, nebent nuo praleistos dozės laiko praėjo daugiau nei 12 valandų. Jeigu praėjo daugiau nei 12 valandų, dozės nebegerkite, o toliau vaistą vartokite įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Jeigu praleisite kelias dozes, pasakykite gydytojui ir vadovaukitės jo patarimu.

Nustojus vartoti Betmiga

Nenutraukite gydymo Betmiga anksčiau, jeigu nematote greito poveikio. Šlapimo pūslei gali reikėti laiko prisitaikyti. Vaistą vartokite toliau. Nenustokite vaisto vartoti šlapimo pūslės būklei pagerėjus. Nutraukus gydymą gali atsinaujinti neurogeninio detruzoriaus hiperaktyvumo simptomai.

Nenustokite vartoti Betmiga pirmiausia nepasitarę su gydytoju, nes neurogeninio detruzoriaus hiperaktyvumo simptomai gali atsinaujinti.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

Sunkiausias šalutinis poveikis yra neritmiškas širdies plakimas (prieširdžių virpėjimas). Taip atsitinka nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų), tačiau **jei šis šalutinis poveikis pasireikštų, tuojau pat nutraukite vaisto vartojimą ir skubiai kreipkitės į gydymo įstaigą.**

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

Toliau nurodyti kitas šalutinis poveikis.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Šlapimo išskyrimo sistemos infekcija (šlapimo takų infekcija)
- Galvos skausmas
- Galvos svaigimas
- Padidėjęs širdies susitraukimų dažnis (tachikardija)
- Šleikštulys (pykinimas)
- Vidurių užkietėjimas
- Viduriavimas

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

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

Reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- Voko patinimas (voko edema)
- Lūpų patinimas (lūpų edema)
- Smulkių kraujagyslių uždegimas, daugiausiai pažeidžiantis odą (leukocitoklastinis vaskulitas)
- Mažos violetinės dėmelės odoje (purpura)

- Giluminių odos sluoksnių patinimas, kurį sukelia skysčių susikaupimas ir kuris gali paveikti bet kurią kūno dalį, įskaitant veidą, liežuvio ar ryklės patinimą, dėl kurio gali pasunkėti kvėpavimas (angioedema)
- Nepilnas šlapimo pūslės ištuštinimas (šlapimo susilaikymas)

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų)

- Labai aukštas kraujospūdis (hipertenzinė krizė)

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Nemiga
- Sumišimas

Jei sergate šlapimo pūslės obstrukcija arba vartojate kitus vaistus hiperaktyviai šlapimo pūslei gydyti, Betmiga gali padidinti tikimybę, kad negalėsite ištuštinti šlapimo pūslės. Jei nepavyksta ištuštinti šlapimo pūslės, apie tai iškart pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

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

5. Kaip laikyti Betmiga

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Buteliuką iki paruošimo laikyti neatidarytame maišiuoke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Geriamąjį švirkštą laikyti švarioje bei sausoje vietoje ir saugoti nuo saulės spindulių bei karščio.

Paruoštą suspensiją laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 28 dienas nuo suspensijos paruošimo dienos. Negalima šaldyti ar užšaldyti. Po paruošimo praėjus 28 dienoms likusį vaistą išmeskite.

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

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Betmiga sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra mirabegronas. Viename granulių pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai buteliuke yra 830 mg mirabegrono. Paruošus viename buteliuke yra 105 ml geriamosios suspensijos. Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 8 mg mirabegrono.
- Pagalbinės medžiagos yra metilo parahidroksibenzoatas (E218), etilo parahidroksibenzoatas (E214), natrio polistireno sulfonatas, praskiesta vandenilio chlorido rūgštis, ksantano lipai, hipromeliozė, manitolis (E421), magnio stearatas, acesulfamo kalio druska, simetikonas, bevandenis koloidinis silicio dioksidas. Žr. 2 skyrių „Betmiga sudėtyje yra etilo parahidroksibenzoato (E214), metilo parahidroksibenzoato (E218) ir natrio“.

Betmiga išvaizda ir kiekis pakuotėje

Betmiga granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai yra gelsvai baltos granulės. Paruošta geriamoji suspensija yra šviesiai rusvai geltonos spalvos.

Betmiga granulės pailginto atpalaidavimo geriamajai suspensijai tiekiamos dviejų tipų pakuotėse; abiejose yra keli paruošimui skirti reikmenys. Vieno tipo pakuotėje yra:

- dėžutėje: maišiukas, 5 ml geriamasis švirkštas, adapteris ir pakuotės lapelis;
- maišiuke: matavimo taurelė, gintaro spalvos polietilentereftalato (PET) buteliukas (118 ml) su užsukamu polipropileno (PP) dangteliu ir sausiklis.

Kito tipo pakuotėje yra:

- dėžutėje: maišiukas, 5 ml geriamasis švirkštas, adapteris ir pakuotės lapelis;
- maišiuke: gintaro spalvos polietilentereftalato (PET) buteliukas (118 ml) su užsukamu polipropileno (PP) dangteliu ir sausiklis.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas .

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