

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Betmiga 25 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod
Betmiga 50 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Betmiga 25 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod:
Kull pillola fiha 25 mg mirabegron.

Betmiga 50 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod:
Kull pillola fiha 50 mg mirabegron.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola li terħi l-medicina bil-mod.

Betmiga 25 mg:
Pillola ovali kannella, ibbuzzata bil-logo tal-kumpanija u bi “325” fuq l-istess naħa.

Betmiga 50 mg:
Pillola ovali safra, ibbuzzata bil-logo tal-kumpanija u bi “355” fuq l-istess naħa.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bużżieqa tal-awrina attiva żżejjed (overactive bladder). fl-adulti

Betmiga pilloli li jerħu l-medicina bil-mod huma indikati għal kura sintomatika ta' urġenza, żieda fil-frekwenza tal-mikturizzjoni u/jew inkontinenza urġenti kif jista' jseħh f'pazjenti adulti bis-sindromu tal-bużżieqa tal-awrina attiva iżżejjed (OAB - overactive bladder).

Attività żejda fid-detrusor newroġeniku fil-popolazzjoni pedjatrika

Betmiga pilloli li jerħu l-medicina bil-mod huma indikati għal kura ta' attività żejda fid-detrusor newroġeniku (NDO - neurogenic detrusor overactivity) f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin sa inqas minn 18-il sena.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Bużżieqa tal-awrina attiva iżżejjed

Adulti (inkluzi pazjenti anzjani)

Id-doża rakkomandata hija ta' 50 mg darba kuljum.

Attività żejda fid-detrusor newroġeniku fil-popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriki b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena b'NDO jistgħu jingħataw Betmiga pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod jew Betmiga granijiet li jerħu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent. Il-pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod jistgħu jingħataw lil pazjenti li jiżnu 35 kg jew aktar; il-granijiet li jerħu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali huma rrakomandati għal pazjenti li jiżnu inqas minn 35 kg. Pazjenti li jingħataw doża ta' suspensjoni orali ta' 6 ml jistgħu jinbidlu għal doża ta' pillola ta' 25 mg u pazjenti li jingħataw doża ta' suspensjoni orali ta' 10 ml jistgħu jinbidlu għal doża ta' pillola ta' 50 mg.

Id-doża rakkomandata tal-bidu ta' Betmiga pilloli li jerħu l-mediċina bil-mod hija ta' 25 mg darba kuljum mal-ikel. Jekk meħtieġ, id-doża tista' tiżdied għal doża massima ta' 50 mg darba kuljum mal-ikel wara 4 sa 8 ġimgħat. Matul it-terapija fit-tul, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati perġodikament għall-kontinwazzjoni tal-kura u għal aġġustament potenzjali tad-doża, mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk ikun indikat.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu kwalunkwe doża maqbuża, sakemm ma jkunux għaddew aktar minn 12-il siegħa mid-doża maqbuża. Jekk ikunu għaddew aktar minn 12-il siegħa, id-doża maqbuża tista' ma titteħidx, u d-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali u tal-fwied

Betmiga ma ġiex studjat għal pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR) ta' < 15 ml/min/1.73 m²), jew pazjenti li jeħtieġu l-emodijalisi, jew pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) u, għaldaqstant mhuwiex rakkomandat li jintuża minn dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti (ara s-sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

It-tabella li ġejja tipprovd i d-dożaġġ kwotidjan rakkomandat għal pazjenti adulti b'OAB b'indeboliment renali jew tal-fwied (ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.5, u 5.2).

Tabella 1: Dożaġġ kwotidjan rakkomandat għal pazjenti adulti b'OAB b'indeboliment renali jew tal-fwied

Parametru	Klassifikazzjoni	Doża (mg)
Indeboliment renali ⁽¹⁾	Hafif/Moderat*	50
	Sever**	25
	ESRD	Mhux rakkomandat
Indeboliment tal-fwied ⁽²⁾	Hafif*	50
	Moderat**	25
	Sever	Mhux rakkomandat

1. Hafif/Moderat: eGFR 30 sa 89 ml/min/1.73 m²; Sever: eGFR 15 sa 29 ml/min/1.73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1.73 m².

2. Hafif: Child-Pugh Klassi A; Moderat: Child-Pugh Klassi B; Sever: Child-Pugh Klassi C.

* F'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat jew indeboliment tal-fwied hafif li fl-istess hin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A, id-doża rakkomandata mhijiex aktar minn 25 mg.

** Mhuwiex rakkomandat li jintuża minn pazjenti b'indeboliment renali sever jew indeboliment tal-fwied moderat li fl-istess hin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A.

It-tabella li ġejja tipprovdi d-dożaġġ kwotidjan rakkomandat għal pazjenti pedjatriċi b'NDO b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena b'indeboliment renali jew tal-fwied li jiżnu 35 kg jew aktar (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ kwotidjan għal pazjenti pedjatriċi b'NDO b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena b'indeboliment renali jew tal-fwied li jiżnu 35 kg jew aktar

Parametru	Klassifikazzjoni	Doża tal-bidu (mg)	Doża massima (mg)
Indeboliment renali ⁽¹⁾	Hafif/Moderat*	25	50
	Sever**	25	25
	ESRD	Mhux rakkomandat	
Indeboliment tal-fwied ⁽²⁾	Hafif*	25	50
	Moderat**	25	25
	Sever	Mhux rakkomandat	

1. Hafif/Moderat: eGFR 30 sa 89 ml/min/1.73 m²; Sever: eGFR 15 sa 29 ml/min/1.73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1.73 m². M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat.
 2. Hafif: Child-Pugh Klassi A; Moderat: Child-Pugh Klassi B; Sever: Child-Pugh Klassi C.
- * F'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat jew indeboliment tal-fwied hafif li jirċievu inibituri qawwija ta' CYP3A fl-istess hin, id-doża rakkomandata mhijiex aktar mid-doża tal-bidu.
- ** Mhuwiex rakkomandat li jintuża minn pazjenti b'indeboliment renali sever jew indeboliment tal-fwied moderat li fl-istess hin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A.

Sess

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża skont is-sess.

Popolazzjoni pedjatrika

Bużżeġa tal-awrina attiva iżżejjed

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' mirabegron fit-tfal li għandhom taħt it-18-il sena b'OAB għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemmx l-ebda data diponibbli.

Attività fid-detrusor newroġeniku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' mirabegron fit-tfal li għandhom taħt it-3 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Bużżeġa tal-awrina attiva iżżejjed fl-adulti

Il-pillola għandha tittiehed flimkien ma' likwidi, tinbela' shiħa u m'għandhiex tintmagħad, tinqasam jew titfarrak. Tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Attività żejda fid-detrusor newroġeniku fil-popolazzjoni pedjatrika

Il-pillola għandha tittiehed flimkien ma' likwidi, tinbela' shiħa u m'għandhiex tintmagħad, tinqasam jew titfarrak. Għandha tittiehed mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Pressjoni severa u mhux kontrollata definita bħala pressjoni sistolika tad- demm ≥ 180 mm Hg u/jew pressjoni diastolika tad-demm ≥ 110 mm Hg.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment renali

Betmiga ma ġiex studjat għall-pazjenti b' ESRD (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) jew pazjenti li jehtieġu l-emodijalisi) u, għaldaqstant, mhuwiex rakkomandat li jintuża minn din il-popolazzjoni ta' pazjenti. It-tagħrif huwa limitat għal pazjenti b'indeboliment renali sever (eGFR 15 sa 29 ml/min/1.73 m²); abbażi ta' studju farmakokinetiku (ara s-sezzjoni 5.2) hija rakkomandata doża ta' 25 mg darba kuljum għal din il-popolazzjoni. Dan il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat li jintuża minn pazjenti b'indeboliment renali sever (eGFR 15 sa 29 ml/min/1.73 m²) li fl-istess ħin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A (ara s-sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied

Betmiga ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) u, għaldaqstant, mhuwiex rakkomandat li jintuża minn din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Dan il-prodott mediċinali mhuwiex rakkomandat li jintuża minn pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) li fl-istess ħin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A (ara s-sezzjoni 4.5).

Pressjoni għolja

Bużżieqa tal-awrina attiva żżejjed fl-adulti

Mirabegron jista' jżid pressjoni tad-demem. Il-pressjoni tad-demem għandha titkejjel fil-linja bażi u perijodikament waqt il-kura b'mirabegron, speċjalment f'pazjenti bi pressjoni għolja. It-tagħrif huwa limitat għal pazjenti bi pressjoni għolja tat-tieni stadju (pressjoni tad-demem sistolika ≥ 160 mm Hg jew pressjoni tad-demem diastolika ≥ 100 mm Hg).

Attività żejda fid-detrusor newroġeniku fil-popolazzjoni pedjatrika

Mirabegron jista' jżid il-pressjoni tad-demem f'pazjenti pedjatriki. Iż-żidiet fil-pressjoni tad-demem jistgħu jkunu akbar fit-tfal (3 snin sa inqas minn 12-il sena) milli fl-adolesxenti (12-il sena sa inqas minn 18-il sena). Il-pressjoni tad-demem għandha titkejjel fil-linja bażi u perijodikament waqt il-kura b'mirabegron.

Pazjenti b'titwil ta' QT kongenitali jew akkwizit

Betmiga, f'dożi terapewtiċi, ma weriex titwil ta' QT klinikament rilevanti fi studji kliniċi (ara s-sezzjoni 5.1). Madankollu, billi l-pazjenti li għandhom passat magħruf ta' titwil ta' QT jew il-pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QT ma ġewx inklużi f'dawn l-istudji, l-effetti ta' mirabegron fuq dawn il-pazjenti mhumiex magħrufa. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta dawn il-pazjenti jingħataw mirabegron.

Pazjenti b'ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina u pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali antimuskariniċi għal OAB

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, żamma tal-awrina f'pazjenti b'ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina (BOO - bladder outlet obstruction) u f'pazjenti li kienu qed jiehdu prodotti mediċinali antimuskariniċi għall-kura ta' OAB, ġiet irrappurtata f'pazjenti li kienu qed jiehdu mirabegron. Studju kliniku kkontrollat dwar is-sigurtà f'pazjenti bi BOO ma wera l-ebda zieda fiż-żamma tal-awrina f'pazjenti kkurati b'Betmiga; madankollu, Betmiga għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti bi BOO klinikament sinifikanti. Betmiga għandu jingħata wkoll b'kawtela lil pazjenti li jkunu qed jiehdu prodotti mediċinali antimuskariniċi għat-trattament ta' OAB.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Tagħrif *in vitro*

Mirabegron jiġi trasportat u metabolizzat permezz ta' diversi mogħdijiet. Mirabegron huwa substrat għal cytochrome P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridine diphospho-glucuronosyltransferases (UGT), it-trasportatur effluss P-glikoproteina (P-gp) u t-trasportaturi influss ta' katjoni organiċi (OCT) OCT1, OCT2, u OCT3. L-istudji dwar mirabegron li jużaw mikrosomi tal-fwied uman u enżimi CYP umani rikombinanti wrew li mirabegron huwa inibitur moderat u jiddependi fuq il-hin ta' CYP2D6 u inibitur dgħajjef ta' CYP3A. Mirabegron inibixxa t-trasport tal-mediċina b'P-gp f'koncentrazzjonijiet għolja.

Tagħrif *in vivo*

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

L-effett tal-prodotti mediċinali koamministrati fuq il-farmakokinetika ta' mirabegron u l-effett ta' mirabegron fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali ohra ġew studjati fi studji ta' doża singola u multipla. Il-parti l-kbira tal-interazzjonijiet bejn il-mediċini ġew studjati bl-użu ta' doża ta' 100 mg mirabegron mogħtija bħala pilloli b'sistema orali ta' assorbiment ikkontrollat (OCAS - oral controlled absorption system). L-istudji ta' interazzjoni ta' mirabegron ma' metoprolol u ma' metformin užaw mirabegron b'rilaxx immedjat (IR) 160 mg.

Interazzjonijiet mediċinali klinikament rilevanti bejn mirabegron u prodotti mediċinali li jinibixxu, jinduċu jew huma substrat għal wieħed mill-isożimi jew mit-trasportaturi ta' CYP mhumix mistennija għajr għall-effett inibitorju ta' mirabegron fuq il-metaboliżmu ta' substrati ta' CYP2D6.

Effett tal-inibituri tal-enżimi

L-esponiment għal mirabegron (AUC) żdied b'1.8 darbiet fil-preżenza tal-inibitur qawwi ta' CYP3A/P-gp ketoconazole f'voluntiera b'saħħithom. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża meta Betmiga jiġi kkombinat ma' inibituri ta' CYP3A u/jew P-gp. Madankollu, għall-pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (eGFR 30 sa 89 ml/min/1.73 m²) jew b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh Klassi A) li fl-istess hin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A, bħal itraconazole, ketoconazole, ritonavir u clarithromycin, id-doża rakkomandata hija 25 mg darba kuljum (ara sezzjoni 4.2). Betmiga mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali sever (eGFR 15 sa 29 ml/min/1.73 m²) jew pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) li fl-istess hin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Effett tal-indutturi tal-enżimi

Is-sustanzi li jinduċu CYP3A jew P-gp inaqqsu l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' mirabegron. M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża għal mirabegron meta dan jingħata ma' dozi terapewtiċi ta' rifampicin jew mediċini ohra li jinduċu CYP3A jew P-gp.

Effett tal-polimorfiżmu ta' CYP2D6

Il-polimorfiżmu ġenetiku ta' CYP2D6 għandu impatt minimu fuq l-esponiment medju fil-plażma għal mirabegron (ara sezzjoni 5.2). Interazzjoni ta' mirabegron ma' inibitur magħruf ta' CYP2D6 mhijiex mistennija u ma' gietx studjata. M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża għal mirabegron meta jingħata ma' inibituri ta' CYP2D6 jew għal pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6.

Effett ta' mirabegron fuq is-substrati ta' CYP2D6

F'voluntiera b'saħħithom, il-potenza inibitorja ta' mirabegron lejn CYP2D6 hija moderata u l-attività ta' CYP2D6 tirkupra fi żmien 15-il jum wara li jitwaqqaf mirabegron. Dożaġġ multiplu darba kuljum ta' mirabegron IR irriżulta f'żieda ta' 90% f' C_{max} u żieda ta' 229% f'AUC ta' doża singola ta' metoprolol. Dożaġġ multiplu darba kuljum ta' mirabegron irriżulta f'żieda ta' 79% f' C_{max} u żieda ta' 241% f'AUC ta' doża singola ta' desipramine.

Wieħed għandu joqgħod attent jekk mirabegron jiġi koamministrat ma' prodotti mediċinali b'indici terapewtiċi dejjaq u metabolizzat b'mod sinifikanti minn CYP2D6, bħal thioridazine, antiarritmiċi tat-

Tip 1C (eż. flecainide, propafenone) u antidepressanti triċikliċi (eż. imipramine, desipramine). Wieġed għandu wkoll jeżerċita kawtela jekk mirabegron jiġi koamministrat ma' substrati ta' CYP2D6 li għandhom doża titrata individwalment.

Effett ta' mirabegron fuq it-trasportaturi

Mirabegron huwa inibitur dgħajef ta' P-gp. Mirabegron żied C_{max} u AUC b'29% u 27%, rispettivament, ta' substrat P-gp digoxin f'voluntiera b'saħħithom. Għall-pazjenti li se jibdew jieħdu kombinazzjoni ta' Betmiga u digoxin, għall-bidu għandha tiġi preskritta l-aktar doża baxxa ta' digoxin. Il-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u użati għat-titrazzjoni tad-doża ta' digoxin biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Il-potenzjal għall-inibizzjoni ta' P-gp minn mirabegron għandu jiġi kkunsidrat meta Betmiga jiġi kkombinat ma' substrati P-gp sensitivi eż. dabigatran.

Interazzjonijiet oħra

Ma ġewx osservati interazzjonijiet klinikament rilevanti meta mirabegron ġie koamministrat ma' doži terapewtiċi ta' solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin jew ma' prodott mediċinali kontraċettivi orali kkombinat li fih ethinylestradiol u levonorgestrel. Mhux rakkomandat aġġustament tad-doża.

Żieda fl-esponiment għal mirabegron kawża ta' interazzjonijiet bejn mediċini tista' tkun assoċjata ma' żieda tar-rata tal-polz.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jkunu tqal

Betmiga mhux irrikkmandat fin-nisa li jistgħu jkunu tqal u li mhumieq jużaw kontraċettivi.

Tqala

M'hemm *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' mirabegron f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Betmiga mhux irrikkmandat waqt it-tqala.

Treddigh

Mirabegron jitneħħa fil-ħalib tal-annimali gerriema u għaldaqstant huwa mistenni li jkun jinsab fil-ħalib tas-sider tal-bniedem (ara s-sezzjoni 5.3). Ma twettqux studji biex jivvalutaw l-impatt ta' mirabegron fuq il-produzzjoni tal-ħalib tas-sider tal-bniedem, il-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, jew l-effetti tiegħu fuq it-tarbija li qed tiehu l-ħalib tal-omm.

Betmiga m'għandux jintuża matul it-treddigh.

Fertilità

Ma kienx hemm effetti tal-kura b'mirabegron fuq il-fertilità tal-annimali (ara s-sezzjoni 5.3). L-effett ta' mirabegron fuq il-fertilità tal-bniedem ma ġietx determinata s'issa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Betmiga m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil sigur

Is-sigurtà ta' Betmiga ġiet evalwata fi 8 433 pazjent adult b'OAB, li minnhom 5 648 ngħataw tal-inqas doża waħda ta' mirabegron fil-programm kliniku tal-fażi 2/3, u 622 pazjent ingħataw Betmiga għal tal-inqas sena (365 jum). Fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa, 88% tal-pazjenti lestew il-kura b'dan il-prodott mediċinali, u 4% tal-pazjenti waqqfuha minhabba effetti avversi. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi kienu minn ħfief għal moderati fis-severità tagħhom.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrapportati għall-pazjenti adulti kkurati bi Betmiga 50 mg matul it-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa, huma t-takikardija u infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju. Il-frekwenza tat-takikardija kienet 1.2% f'pazjenti li kienu qed jingħataw Betmiga 50 mg. It-takikardija wasslet biex 0.1% tal-pazjenti li kienu qed jingħataw Betmiga 50 mg jieqfu jagħmlu dan. Il-frekwenza tal-infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju kienet 2.9% f'pazjenti li kienu qed jingħataw Betmiga 50 mg. L-infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju ma wasslux biex xi pazjent li kien qed jingħataw Betmiga 50 mg jieqaf jagħmel dan. Reazzjonijiet avversi serji kienu jinkludu fibrillazzjoni tal-atriju (0.2%).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati matul l-istudju kkontrollat b'mod attiv (antagonista muskarinika), li dam sena (perjodu ta' żmien twil), kienu simili fit-tip u s-severità għal dawk osservati fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella ta' hawn taht tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'mirabegron fl-adulti b'OAB fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hija definita kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħrufa (ma jistgħux jiġu stabbiliti mid-dejta disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

MedDRA Sistema tal-klassi tal-organi	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf (Ma tistax tittiehed stima mid - dejta disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni tal-passaġġ urinarju	Infezzjoni vaġinali Ċistite			
Disturbi psikjatriċi					Insonja* Stat konfużjonali
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras* Sturdament*				
Disturbi fl-ghajnejn			Edema tal-kappell tal-ghajn		
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Palpitazzjoni Fibrillazzjoni tal-atrju			
Disturbi vaskulari				Križi ta' pressjoni għolja*	
Disturbi gastro-intestinali	Dardir* Stitikezza* Dijarea*	Dispepsija Gastrite	Edema tax-xoffa		
Disturbi tal-fwied u tal-marrara		Żieda fil-GGT Żieda fl-AST Żieda fl-ALT			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Urtikarja Raxx Raxx makulari Raxx papulari Ħakk	Vaskulite lewkoċitoklastika Purpura Anġjoedima*		
Disturbi muskolu-skeletrali u tat-tessuti konnettivi		Nefha tal-ġogi			
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			Żamma ta' l-awrina*		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Ħakk vulvovaġinali			
Investigazzjonijiet		Żieda fil-pressjoni tad-demm			

*Esperjenza ta' wara t- Tqegħid fis- Suq

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà tal-pilloli u s-suspensjoni orali ta' mirabegron giet evalwata f'86 pazjent pedjatriku b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena b'NDO fi studju dwar it-titrazzjoni tad-doża, multiċentriku, ikkontrollat bi tqabbil mal-linja bażi, open-label, u li dam għaddej 52 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi osservati l-aktar komuni li ġew irrappurtati fil-popolazzjoni pedjatrika kienu infezzjoni tal-passaġġ urinarju, stitikezza, u dardir.

Fil-pazjenti pedjatriki b'NDO, ma giet irrappurtata l-ebda reazzjoni avversa severa tal-medicina.

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà fit-tfal u l-adolesxenti huwa simili għal dak osservat fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Mirabegron ingħata lil voluntiera adulti b'saħħithom f'doži singoli sa 400 mg. B'din id-doża, l-effetti avversi rrapportati kienu jinkludu palpitazzjonijiet (1 minn 6 suġġetti) u żieda fir-rata tal-polz li taqbeż 100 taħbita kull minuta (bpm) (3 minn 6 suġġetti). Doži multipli ta' mirabegron sa 300 mg kuljum għal għaxart ijiem urew żieda fir-rata tal-polz u fil-pessjoni tad-demmi sistolika meta ngħataw lil voluntiera adulti b'saħħithom.

Il-kura għal doża eċċessiva għandha tkun sintomatika u ġenerali. F'każ ta' doża eċċessiva, il-monitoraġġ tar-rata tal-polz, il-pessjoni tad-demmi u tal-ECG huwa rakkomandat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi, medicini għall-frekwenza u l-inkontinenza urinarja, Kodiċi ATC: G04BD12.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mirabegron huwa beta 3-adrenoceptor agonist qawwi u selettiv. Mirabegron wera li jirrilassa l-muskolu lixx tal-bużżieqa tal-awrina fit-tessut iżolat tal-firien u l-bnedmin, iżid il-konċentrazzjonijiet ta' adenosine monophosphate ċikliku (cAMP) fit-tessut tal-bużżieqa tal-awrina tal-firien u wera li għandu effett rilassanti fuq il-bużżieqa tal-awrina fil-mudelli tal-funzjonijiet tal-bużżieqa tal-awrina tal-firien. Mirabegron żied il-volum medju li tbatall f'kull mikturizzjoni u naqqas il-frekwenza tal-kontrazzjonijiet li ma jbatlux, mingħajr ma affettwa l-pessjoni tat-tbatall jew l-awrina residwa fil-mudelli tal-attività żejda tal-bużżieqa tal-awrina tal-firien. F'mudell tax-xadini, mirabegron wera tnaqqis fil-frekwenza tat-tbatall. Dawn ir-riżultati jindikaw li mirabegron iżid il-funzjoni tal-ħżin tal-awrina billi jstimula beta 3-adrenoceptors fil-bużżieqa tal-awrina.

Matul il-fażi tal-ħżin tal-awrina, meta din takkumula fil-bużżieqa, tiddomina l-istimulazzjoni tan-nerv simpatetiku. Noradrenalina tiġi rilaxxata mit-terminali tan-nervituri, u dan iwassal fil-parti l-kbira għall-attivazzjoni ta' beta adrenoceptors fil-muskulatura tal-bużżieqa tal-awrina, u għalhekk għar-rilassament tal-muskolu lixx tal-bużżieqa tal-awrina. Matul il-fażi tat-tbatall tal-awrina, il-bużżieqa tal-awrina tkun fil-parti l-kbira tagħha taħt il-kontroll tas-sistema nervuża parasimpatetika. L-aċetilkolina, rilaxxata mit-terminali tan-nervituri pelviċi, tistimula r-riċetturi kolinergici M2 u M3, u tinduċi l-kontrazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina. L-attivazzjoni tal-mogħdija M2 tinibixxi wkoll żidiet indotti ta' beta 3-adrenoceptors fis-cAMP. Għaldaqstant, l-istimulazzjoni ta' beta 3-adrenoceptors m'għandhiex

tinterferixxi mal-proċess tat-tbattil. Dan ġie kkonfermat fil-firien b'ostruzzjoni parzjali tal-kanal tal-awrina, fejn mirabegron naqqas il-frekwenza tal-kontrazzjonijiet li ma jbatlux minghajr ma affettwa l-volum li tbattal f'kull mikturizzjoni, il-pressjoni tat-tbattil jew il-volum tal-awrina residwa.

Effetti farmakodinamiċi

Urodinamika

Betmiga f'dożi ta' 50 mg u 100 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa fl-irġiel b'sintomi fil-parti ta' isfel tal-passaġġ urinarju (LUTS - lower urinary tract symptoms) u b'ostruzzjoni tal-iżbukk tal-bużżieqa tal-awrina (BOO - bladder outlet obstruction) ma wera l-ebda effett fuq il-parametri taċ-ċistometrija u huwa sigur u jiġi ttollerat sew. L-effetti ta' mirabegron fuq ir-rata tal-fluss massima u l-pressjoni tad-detrusor b'rata tal-fluss massima ġew ivvalutati f'dan l-istudju urodinamiku li jikkonsisti f'200 pazjent raġel b'LUTS u BOO. L-ġhoti ta' mirabegron f'dożi ta' 50 mg u 100 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa ma kellux effetti avversi fuq ir-rata tal-fluss massima jew il-pressjoni tad-detrusor b'rata tal-fluss massima. F'dan l-istudju dwar il-pazjenti rġiel b'LUTS/BOO, il-bidla medja aġġustata (SE) mil-linja bażi sa tmiem il-kura fil-volum residwu wara t-tbattil (ml) kienet ta' 0.55 (10,702), 17.89 (10,190) u 30.77 (10,598) għall-gruppi ta' kura bi placebo, mirabegron 50 mg u mirabegron 100 mg.

Effett fuq l-intervall QT

Betmiga f'dożi ta' 50 mg jew 100 mg ma kellu l-ebda effett fuq l-intervall QT individwalment korrett skont it-taħbit tal-qalb (intervall QTcI) meta ġie evalwat skont is-sess jew skont il-grupp ġenerali.

Studju komprensiv QT (TQT) (n=164 voluntier raġel b'saħħtu u n=153 voluntiera mara b'saħħitha b'età medja ta' 33 sena) evalwa l-effett ta' dożaġġ orali ripetut ta' mirabegron bid-doża indikata (50 mg darba kuljum) u żewġ dożi supratherapewtiċi (100 u 200 mg darba kuljum) fuq l-intervall QTcI. Id-doża supratherapewtiċi jirrappreżentaw madwar 2.6 u 6.5 darbiet aktar l-esponiment tad-doża terapewtika, rispettivament. Doża singola ta' 400 mg moxifloxacin intużat bħala kontroll pożittiv. Kull livell ta' doża ta' mirabegron u moxifloxacin ġie evalwat fi gruppi ta' kura separati li kull wieħed minnhom jinkludi kontroll bi placebo (disinn inkroċjat parallel). Kemm għall-irġiel kif ukoll għan-nisa li nġataw mirabegron f'dożi ta' 50 mg u 100 mg, il-limitu l-aktar għoli tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% b'naħa waħda ma qabiżx 10 msec fl-ebda hin għall-akbar differenza medja mqabbla fil-hin minn placebo fl-intervall QTcI. Fin-nisa li nġataw mirabegron bid-doża ta' 50 mg, id-differenza medja minn placebo fl-intervall QTcI 5 sigħat wara li ttiehdet id-doża kienet ta' 3.67 msec (il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'naħa waħda 5.72 msec). Fl-irġiel, id-differenza kienet ta' 2.89 msec (il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'naħa waħda 4.90 msec). F'doża ta' mirabegron 200 mg, l-intervall QTcI ma qabiżx 10 msec fl-ebda hin fl-irġiel, filwaqt li fin-nisa, il-limitu l-aktar għoli tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% b'naħa waħda fil-fatt qabeż 10 msec bejn 0.5–6 sigħat, b'differenza massima minn placebo ta' 5 sigħat fejn l-effett medju kien ta' 10.42 msec (il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'naħa waħda 13.44 msec). Ir-riżultati għall-QTcF u l-QTcIf kienu konsistenti mal-QTcI.

F'dan l-istudju TQT, mirabegron zied it-taħbit tal-qalb fuq l-ECG b'mod li jiddependi fuq id-doża fil-medda tad-dożi ta' 50 mg sa 200 mg eżaminati. Id-differenza medja massima minn placebo fit-taħbit tal-qalb kienet tvarja minn 6.7 bpm b'mirabegron 50 mg sa 17.3 bpm b'mirabegron 200 mg f'suġġetti b'saħħithom.

Effetti fuq ir-rata tal-polz u l-pressjoni tad-demm f'pazjenti adulti b'OAB

F'pazjenti b'OAB (età medja ta' 59 sena) matul it-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa li nġataw Betmiga 50 mg darba kuljum, ġiet osservata zieda fid-differenza medja minn placebo ta' madwar 1 bpm għar-rata tal-polz u madwar 1 mm Hg jew inqas fil-pressjoni tad-demmi sistolika/pressjoni tad-demmi diastolika (SBP - systolic blood pressure/DBP - diastolic blood pressure). Il-bidliet fir-rata tal-polz u fil-pressjoni tad-demmi huma reversibbli meta titwaqqaf il-kura.

Effetti fuq il-pressjoni tad-demmi f'pazjenti pedjatriċi li għandhom NDO

Mirabegron jista' jżid il-pressjoni tad-demmi f'pazjenti pedjatriċi. Iż-żidiet fil-pressjoni tad-demmi jistgħu jkunu akbar fit-tfal (3 snin sa inqas minn 12-il sena) milli fl-adolesxenti (12-il sena sa inqas

minn 18-il sena). Il-pessjoni tad-demmm għandha titkejjel fil-linja bażi u perjodikament waqt il-kura b'mirabegron.

Effett fuq il-pessjoni intraokulari (IOP)

Mirabegron 100 mg darba kuljum ma żiedx l-IOP f'suġġetti adulti b'saħħithom wara 56 jum ta' kura. Fi studju tal-ewwel fażi li jivvaluta l-effett ta' Betmiga fuq l-IOP bl-użu ta' tonometrija ta' applanazzjoni ta' Goldmann fi 310 suġġetti b'saħħithom, id-doża ta' mirabegron 100 mg ma kinitx inferjuri għal placebo għall-punt ta' tmiem primarju tad-differenza fit-trattament fil-bidla medja mil-linja bażi sas-56 jum fl-IOP medja tas-suġġetti; il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'żewġ naħat tad-differenza fil-kura bejn mirabegron 100 mg u placebo kien ta' 0.3 mm Hg.

Effikaċja klinika u sigurtà

Bużżieqa tal-awrina attiva żzejjed f'pazjenti adulti

L-effikaċja ta' mirabegron giet evalwata fit-tliet studji double blind randomizzati kkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa għall-kura tal-bużżieqa tal-awrina attiva żzejjed b'sintomi ta' urġenza u frekwenza b'inkontinenza jew mingħajrha. Ġew inkluzi pazjenti nisa (72%) u rġiel (28%) b'età medja ta' 59 sena (firxa bejn it-18 u l-95 sena). Madwar 48% tal-popolazzjoni tal-istudju kienet tikkonsisti f'pazjenti li ma kinux kura antimuskarinika u madwar 52% tal-pazjenti li preċedentement kienu kkurati bi prodotti mediċinali antimuskarinici. Fi studju wieħed, 495 pazjent ingħataw kontroll attiv (formulazzjoni li terhi l-mediċina bil-mod ta' tolterodine).

Il-punti ta' tmiem koprimarji tal-effikaċja kienu (1) bidla mil-linja bażi sa tmiem il-kura fin-numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa u (2) bidla mil-linja bażi sa tmiem il-kura fin-numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa abbażi ta' djarju ta' mikturizzjoni mifrux fuq tlett (3) ijiem. Mirabegron wera titjib sinifikantement ikbar statistikament meta mqabbel ma' placebo għaż-żewġ punti ta' tmiem koprimarji kif ukoll għall-punti ta' tmiem sekondarji (ara t-Tabelli 3 u 4).

Tabella 3: Punti ta' tmiem koprimarji u sekondarji magħżula ta' effikaċja fi tmiem il-kura għal studji miġbura fl-adulti

Parametru	Studji miġbura (046, 047, 074)	
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I) (Koprimarju)		
n	878	862
Linja bażi medja	2.73	2.71
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.10	-1.49
Differenza medja mill-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	-0.40 (-0.58, -0.21)
Valur p	--	< 0.001‡
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS) (Koprimarju)		
n	1 328	1 324
Linja bażi medja	11.58	11.70
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.20	-1.75
Differenza mill-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	-0.55 (-0.75, -0.36)
Valur p	--	< 0.001‡
Volum medju li tbattal (ml) kull mikturizzjoni (FAS) (Sekondarju)		
n	1 328	1 322
Linja bażi medja	159.2	159.0
Bidla medja mil-linja bażi*	9.4	21.4
Differenza medja mill-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	11.9 (8.3, 15.5)
Valur p	--	< 0.001‡
Livell medju ta' urġenza (FAS) (Sekondarju)		
n	1 325	1 323
Linja bażi medja	2.39	2.42
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.15	-0.26
Differenza medja mill-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	-0.11 (-0.16, -0.07)
Valur p	--	< 0.001‡
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza urġenti kull 24 siegħa (FAS-I) (Sekondarju)		
n	858	834
Linja bażi medja	2.42	2.42
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.98	-1.38
Differenza medja mill-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	-0.40 (-0.57, -0.23)
Valur p	--	< 0.001‡
Numru medju ta' episodji bi gradi ta' urġenza 3 jew 4 kull 24 siegħa (FAS) (Sekondarju)		
n	1 324	1 320
Linja bażi medja	5.61	5.80
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.29	-1.93
Differenza medja mill-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	-0.64 (-0.89, -0.39)
Valur p	--	< 0.001‡
Sodisfazzjon bil-kura – skala analoga viżwali (FAS) (Sekondarju)		
n	1 195	1 189
Linja bażi medja	4.87	4.82
Bidla medja mil-linja bażi*	1.25	2.01
Differenza medja mill-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	0.76 (0.52, 1.01)
Valur p	--	< 0.001†

L-istudji miġbura kienu jikkonsistu fi studji 046 (l-Ewropa/l-Awstralja), 047 (l-Amerika ta' Fuq [NA]) u 074 (l-Ewropa/NA).

* Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, is-sess u l-istudju.

† Sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-placebo fil-livell 0.05 mingħajr aġġustament tal-multipliċità.

‡ Sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-placebo fil-livell 0.05 b'aġġustament tal-multipliċità.

FAS (Full analysis set): Sett shih ta' analizi, il-pazjenti randomizzati kollha li ħadu mill-inqas doża waħda (1) ta' medicina double blind u li kellhom kejl tal-mikturizzjoni fid-djarju tal-linja bażi u mill-inqas djarju wieħed (1) tal-visti ta' wara l-linja bażi b'kejl tal-mikturizzjoni.

FAS-I: Sett ta' FAS, li wkoll kellhom mill-inqas episodju wieħed (1) ta' inkontinenza fid-djarju tal-linja bażi.

CI (Confidence Interval): Intervall ta' Kunfidenza

Tabella 4: Puntji ta' tmiem koprimarji u sekondarji magħżula ta' effikaċja fi tmiem il-kura għall-istudji 046, 047 u 074 fl-adulti

Parametru	Studju 046			Studju 047		Studju 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I) (Koprimarju)							
N	291	293	300	325	312	262	257
Linja bażi medja	2.67	2.83	2.63	3.03	2.77	2.43	2.51
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.17	-1.57	-1.27	-1.13	-1.47	-0.96	-1.38
Differenza medja mill-placebo*	--	-0.41	-0.10	--	-0.34	--	-0.42
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.72, -0.09)	(-0.42, 0.21)	--	(-0.66, -0.03)	--	(-0.76, -0.08)
Valur p	--	0.003‡	0.11	--	0.026‡	--	0.001‡
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS) (Koprimarju)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Linja bażi medja	11.71	11.65	11.55	11.51	11.80	11.48	11.66
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.34	-1.93	-1.59	-1.05	-1.66	-1.18	-1.60
Differenza mill-placebo*	--	-0.60	-0.25	--	-0.61	--	-0.42
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.90, -0.29)	(-0.55, 0.06)	--	(-0.98, -0.24)	--	(-0.76, -0.08)
Valur p	--	< 0.001‡	0.11	--	0.001‡	--	0.015‡
Volum medju li tbattal (ml) kull mikturizzjoni (FAS) (Sekondarju)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Linja bażi medja	156.7	161.1	158.6	157.5	156.3	164.0	159.3
Bidla medja mil-linja bażi*	12.3	24.2	25.0	7.0	18.2	8.3	20.7
Differenza medja mill-placebo*	--	11.9	12.6	--	11.1	--	12.4
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(6.3, 17.4)	(7.1, 18.2)	--	(4.4, 17.9)	--	(6.3, 18.6)
Valur p	--	< 0.001‡	< 0.001†	--	0.001‡	--	< 0.001‡

Parametru	Studju 046			Studju 047		Studju 074	
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg
Livell medju ta' urġenza (FAS) (Sekondarju)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Linja bażi medja	2.37	2.40	2.41	2.45	2.45	2.36	2.41
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.22	-0.31	-0.29	-0.08	-0.19	-0.15	-0.29
Differenza medja mill-plaċebo*	--	-0.09	-0.07	--	-0.11	--	-0.14
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.17, -0.02)	(-0.15, 0.01)	--	(-0.18, -0.04)	--	(-0.22, -0.06)
Valur p	--	0.018†	0.085	--	0.004†	--	<0.001§
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza urġenti kull 24 siegħa (FAS-I) (Sekondarju)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Linja bażi medja	2.43	2.52	2.37	2.56	2.42	2.24	2.33
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.11	-1.46	-1.18	-0.89	-1.32	-0.95	-1.33
Differenza medja mill-plaċebo*	--	-0.35	-0.07	--	-0.43	--	-0.39
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.65, -0.05)	(-0.38, 0.23)	--	(-0.72, -0.15)	--	(-0.69, -0.08)
Valur p	--	0.003†	0.26	--	0.005†	--	0.002§
Numru medju ta' episodji bi gradi ta' urġenza 3 jew 4 kull 24 siegħa (FAS) (Sekondarju)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Linja bażi medja	5.78	5.72	5.79	5.61	5.90	5.42	5.80
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.65	-2.25	-2.07	-0.82	-1.57	-1.35	-1.94
Differenza medja mill-plaċebo*	--	-0.60	-0.42	--	-0.75	--	-0.59
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-1.02, -0.18)	(-0.84, -0.00)	--	(-1.20, -0.30)	--	(-1.01, -0.16)
Valur p	--	0.005†	0.050†	--	0.001†	--	0.007§
Sodisfazzjon bil-kura – skala analoga viżwali (FAS) (Sekondarju)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Linja bażi medja	4.11	3.95	3.87	5.5	5.4	5.13	5.13
Bidla medja mil-linja bażi*	1.89	2.55	2.44	0.7	1.5	1.05	1.88
Differenza medja mill-plaċebo*	--	0.66	0.55	--	0.8	--	0.83
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(0.25, 1.07)	(0.14, 0.95)	--	(0.4, 1.3)	--	(0.41, 1.25)
Valur p	--	0.001†	0.008†	--	< 0.001†	--	< 0.001†

* Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, is-sess u r-reġjun ġeografiku.

† Sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-placebo fil-livell 0.05 mingħajr aġġustament tal-multipliċità.

‡ Sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-placebo fil-livell 0.05 b'aġġustament tal-multipliċità.

§ Mhux sinifikantement superjuri statistikament meta mqabbel mal-placebo fil-livell 0.05 b'aġġustament tal-multipliċità.

FAS: Sett shih ta' analiżi, il-pazjenti randomizzati kollha li ħadu mill-inqas doża waħda (1) ta' medicina ta' studju double blind u li kellhom kejl tal-mikturizzjoni fid-djarju tal-linja bażi u mill-inqas djarju wieħed (1) tal-visti ta' wara l-linja bażi b'kejl tal-mikturizzjoni.

FAS-I: Sett ta' FAS, li kellhom ukoll mill-inqas episodju wieħed (1) ta' inkontinenza fid-djarju tal-linja bażi.

Betmiga 50 mg darba kuljum kien effettiv fl-ewwel punt ta' kejl fir-4 ġimgħa, u baqa' effettiv matul il-perjodu kollu tat-12-il ġimgħa tal-kura. Studju randomizzat, ikkontrollat b'mod attiv u fuq perjodu ta' żmien twil wera li l-effikaċja nżammet matul perjodu ta' kura ta' sena shiha.

Titjib sugġettiv fil-kejl tal-kwalità tal-ħajja f'termini ta' saħħa

Fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa, il-kura tas-sintomi tal-OAB b'mirabegron darba kuljum irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti fil-kejl tal-kwalità tal-ħajja f'termini ta' saħħa, meta mqabbel mal-placebo: sodisfazzjon tal-kura u fastidji tas-sintomi.

Effikaċja fil-pazjenti li preċedentement ħadu jew ma ħadux terapija antimuskarinika għall-OAB

Intweriet effikaċja kemm f'pazjenti li preċedentement ħadu terapija antimuskarinika għall-OAB kif ukoll f'dawk li ma ħadux tali terapija. Barra minn hekk, mirabegron wera effikaċja f'pazjenti li preċedentement waqqfu t-terapija antimuskarinika għall-OAB minħabba effett insuffiċjenti (ara t-Tabella 5).

Tabella 5: Punti ta' tmiem koprimarji tal-effikaċja għal adulti li preċedentement hađu terapija antimuskarinika għall-OAB

Parametru	Studji miġbura (046, 047, 074)		Studju 046		
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Pazjenti li preċedentement hađu terapija antimuskarinika għall-OAB					
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Linja bażi medja	2.93	2.98	2.97	3.31	2.86
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.92	-1.49	-1.00	-1.48	-1.10
Differenza medja mill-plaċebo*	--	-0.57	--	-0.48	-0.10
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.81, -0.33)	--	(-0.90, -0.06)	(-0.52, 0.32)
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Linja bażi medja	11.53	11.78	11.90	11.85	11.76
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.93	-1.67	-1.06	-1.74	-1.26
Differenza medja mill-plaċebo*	--	-0.74	--	-0.68	-0.20
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-1.01, -0.47)	--	(-1.12, -0.25)	(-0.64, 0.23)
Pazjenti li preċedentement hađu terapija antimuskarinika għall-OAB u waqqfuha minhabba effett insuffiċjenti					
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Linja bażi medja	3.03	2.94	3.15	3.50	2.63
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.86	-1.56	-0.87	-1.63	-0.93
Differenza medja mill-plaċebo*	--	-0.70	--	-0.76	-0.06
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-1.01, -0.38)	--	(-1.32, -0.19)	(-0.63, 0.50)
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Linja bażi medja	11.60	11.67	11.89	11.49	11.99
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.86	-1.54	-1.03	-1.62	-1.11
Differenza medja mill-plaċebo*	--	-0.67	--	-0.59	-0.08
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.99, -0.36)	--	(-1.15, -0.04)	(-0.64, 0.47)

L-istudji miġbura kienu jikkonsistu f'046 (l-Ewropa/l-Awstralja), f'047 (l-Amerika ta' Fuq [NA]) u f'074 (l-Ewropa/NA).

* Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, is-sess, l-istudju, is-sottogrupp, u s-sottogrupp skont l-interazzjoni tal-kura għall-Istudji Miġbura u l-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, is-sess, ir-reġjun ġeografiku, is-sottogrupp, u s-sottogrupp skont l-interazzjoni għall-Istudju 046.

FAS: Sett shih ta' analiżi, il-pazjenti randomizzati kollha li hađu mill-inqas doża waħda (1) tal-medicina ta' studju double blind u li kellhom kejl tal-mikturizzjoni fid-djarju tal-linja bażi u mill-inqas djari wiehed (1) tal-visti ta' wara l-linja bażi b'kejl tal-mikturizzjoni.

FAS-I: Sett ta' FAS, li kellhom ukoll mill-inqas episodju wiehed (1) ta' inkontinenza fid-djarju tal-linja bażi.

Attività żejda fid-detrusor newroġeniku f'pazjenti pedjatriċi

L-effikaċja tal-pilloli u s-suspensjoni orali ta' mirabegron ġiet evalwata fi studju dwar it-titrazzjoni tad-doża, multiċentriku, ikkontrollat bi tqabbil mal-linja bażi, open-label, u li dam għaddej 52 ġimgha għall-kura ta' NDO f'pazjenti pedjatriċi. Il-pazjenti kellhom dijanjosi ta' NDO b'kontrazzjonijiet involontarji fid-detrusor b'żieda fil-pressjoni tad-detrusor akbar minn 15 cm H₂O u kellhom imwettqa kateterizzazzjoni intermittenti nadifa (CIC - clean intermittent catheterization). Il-pazjenti li kienu jiżnu ≥ 35 kg irċewew pilloli u l-pazjenti li kienu jiżnu < 35 kg (jew ≥ 35 kg li iżda ma jistgħux jittolleraw il-pilloli) irċewew suspensjoni orali. Għall-pazjenti kollha, mirabegron ingħata mill-ħalq darba kuljum mal-ikel. Id-doża tal-bidu (PED25) kienet pillola ta' 25 mg jew suspensjoni orali ta' bejn 3-6 ml (skont il-piż tal-pazjent). Din id-doża kienet miżjuda għal PED50, pillola ta' 50 mg jew suspensjoni orali ta' bejn 6-11 ml (skont il-piż tal-ġisem). Il-perjodu tat-titrazzjoni tad-doża kien massimu ta' 8 ġimghat segwit minn perjodu ta' manutenzjoni tad-doża ta' mill-inqas 52 ġimgha.

Total ta' 86 pazjent b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena rċiew mirabegron. Minn dawn, 71 pazjent lestew il-kura sa ġimgha 24 u 70 lestew 52 ġimgha ta' kura. Total ta' 68 pazjent kellhom kejl urodinamiku validu għall-evalwazzjoni tal-effikaċja. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 39 raġel (45.3%) u 47 mara (54.7%). Id-doża ta' manutenzjoni ottimizzata fi hdan din il-popolazzjoni ta' studju kienet tinkludi 94% tal-pazjenti bid-doża massima, u 6% tal-pazjenti bid-doża tal-bidu.

Il-kundizzjonijiet mediċi fl-isfond l-aktar komuni (f'aktar minn 10% tal-pazjenti kollha) relatati ma' NDO fi tfal u adolexxenti inkluzi fl-istudju kienu anomalija konġenitali tas-sistema nervuża ċentrali (54.5% u 48.4%, rispettivament), meningomyelocele (27.3% u 19.4%, rispettivament), u spina bifida (10.9% u 12.9%, rispettivament). Fl-adolexxenti, 12.9% kellhom korriment fis-sinsla tad-dahar.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien il-bidla mil-linja bażi fil-kapaċità ċistometrika massima (MCC - maximum cystometric capacity) wara 24 ġimgha ta' kura b'mirabegron. It-titjib fl-MCC kien osservat fil-gruppi kollha tal-pazjenti (ara Tabella 6).

Tabella 6: Punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi b'NDO

Parametru	Tfal b'età minn 3 snin sa <12-il sena (N=43)* Medja (SD)	Adolexxenti b'età minn 12-il sena sa <18-il sena (N=25)* Medja (SD)
Kapaċità ċistometrika massima (ml)		
Linja bażi	158.6 (94.5)	238.9 (99.1)
Ġimgha 24	230.7 (129.1)	352.1 (125.2)
Bidla mil-linja bażi	72.0 (87.0)	113.2 (82.9)
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	(45.2, 98.8)	(78.9, 147.4)

* N huwa n-numru ta' pazjenti li ħadu mill-inqas doża waħda u pprovdew valuri validi għall-MCC fil-linja bażi u f' ġimgha 24.

Il-punti ta' tmiem tal-effikaċja sekondarji kienu bidla mil-linja bażi fil-konformità tal-bużżieqa tal-awrina, in-numru ta' kontrazzjonijiet tad-detrusor attiv iżżejjed, il-pressjoni fid-detrusor fit-tmiem tal-mili tal-bużżieqa tal-awrina, il-volum tal-bużżieqa tal-awrina qabel l-ewwel kontrazzjoni tad-detrusor, il-volum tal-awrina kkateterizzat massimu għal kull jum, u n-numru ta' episodji ta' tnixxija għal kull jum wara 24 ġimgha ta' kura b'mirabegron (ara Tabella 7).

Tabella 7: Punti ta' tmiem tal-effikaċja sekondarja f'pazjenti pedjatriċi b'NDO

Parametru	Tfal b'età minn 3 snin sa <12-il sena (N=43)* Medja (SD)	Adolexxenti b'età minn 12-il sena sa <18-il sena (N=25)* Medja (SD)
Konformità tal-bużżieqa tal-awrina (ml/cm H₂O)†		
Linja bażi	14.5 (50.7)	11.0 (10.0)
Ġimgħa 24	29.6 (52.8)	23.8 (15.3)
Bidla mil-linja bażi	14.6 (42.0)	13.5 (15.0)
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	(-0.3, 29.5)	(6.7, 20.4)
Numru ta' kontrazzjonijiet fid-detrusor attiv iżżejjed (> 15 cm H₂O)†		
Linja bażi	3.0 (3.8)	2.0 (2.9)
Ġimgħa 24	1.0 (2.2)	1.4 (2.3)
Bidla mil-linja bażi	-1.8 (4.1)	-0.7 (3.8)
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	(-3.2, -0.4)	(-2.4, 0.9)
Pressjoni fid-detrusor (cm H₂O) fit-tmiem tal-mili tal-bużżieqa tal-awrina†		
Linja bażi	42.2 (26.2)	38.6 (17.9)
Ġimgħa 24	25.6 (21.2)	27.8 (27.8)
Bidla mil-linja bażi	-18.1 (19.9)	-13.1 (19.9)
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	(-24.8, -11.3)	(-22.0, -4.3)
Volum tal-bużżieqa tal-awrina qabel l-ewwel kontrazzjoni fid-detrusor (> 15 cm H₂O)†		
Linja bażi	115.8 (87.0)	185.2 (121.2)
Ġimgħa 24	207.9 (97.8)	298.7 (144.4)
Bidla mil-linja bażi	93.1 (88.1)	121.3 (159.8)
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	(64.1, 122.1)	(53.8, 188.8)
Volum tal-awrina kkateterizzat massimu għal kull jum†		
Linja bażi	300.1 (105.7)	367.5 (119.0)
Ġimgħa 24	345.9 (84.6)	449.9 (146.6)
Bidla mil-linja bażi	44.2 (98.3)	81.3 (117.7)
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	(13.2, 75.2)	(30.4, 132.3)
Numru ta' episodji ta' tnixxija għal kull jum†		
Linja bażi	3.2 (3.7)	1.8 (1.7)
Ġimgħa 24	0.7 (1.2)	0.9 (1.2)
Bidla mil-linja bażi	-2.0 (3.2)	-1.0 (1.1)
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	(-3.2, -0.7)	(-1.5, -0.5)

* N huwa n-numru ta' pazjenti li ħadu mill-inqas doża waħda u pprovdew valuri validi għall-MCC fil-linja bażi u f' ġimgħa 24.

† Numru ta' pazjenti (tfal/adolexxenti) b' data disponibbli kemm għal-linja bażi u għal ġimgħa 24; Konformità tal-bużżieqa tal-awrina: n=33/21; Numru ta' kontrazzjonijiet f' detrusor attiv iżżejjed: n=36/22; Pressjoni fid-detrusor fit-tmiem tal-mili tal-bużżieqa tal-awrina: n=36/22; Volum tal-awrina qabel l-ewwel kontrazzjoni fid-detrusor: n=38/24; Volum tal-awrina kkateterizzat massimu għal kull jum: n=41/23; Numru ta' episodji ta' tnixxija għal kull jum: n=26/21.

Il-punti ta' tmiem tal-kwestjonarju rrapportati mill-pazjent jew mill-professjonista kliniku kienu jinkludu aċċettabbiltà, bidla mil-linja bażi fil-Kwestjonarju tal-Inkontinenza Pedjatrika (PIN-Q - Pediatric Incontinence Questionnaire), Bidla mil-linja bażi fl-Impressjoni Globali tal-Pazjenti tal-Iskala tas-Severità (PGI-S - Patient Global Impression of Severity Scale) u Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Professjonista Kliniku (CGI-C - Clinician Global Impression of Change) (ara Tabella 8).

Tabella 8: Punti ta' tmiem tal-kwestjonarju rrapportati mill-pazjent jew mill-professjonista kliniku f' pazjenti pedjatriki b'NDO

Parametru	Tfal b'età minn 3 snin sa < 12-il sena (N=43)* Medja (SD)	Adolexxenti b'età minn 12-il sena sa < 18-il sena (N=25)* Medja (SD)
Punteġġ tal-Kwestjonarju tal-Inkontinenza Pedjatrika (PIN-Q)†		
Linja bażi	30.8 (15.7)	29.4 (14.6)
Ġimgha 24	30.6 (15.2)	25.2 (15.5)
Bidla mil-linja bażi	2.0 (10.5)	-4.9 (14.1)
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	(-2.4, 6.4)	(-11.3, 1.5)
Punteġġ tal-Impressjoni Globali tal-Pazjenti Totali tal-Iskala tas-Severità (PGI-S)†		
Linja bażi	2.2 (0.8)	2.3 (0.9)
Ġimgha 24	2.6 (0.8)	3.0 (0.7)
Bidla mil-linja bażi	0.3 (1.2)	0.6 (1.0)
Intervall ta' Kunfidenza ta' 95%	(-0.1, 0.8)	(0.1, 1.0)
Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Professjonisti Kliniċi Totali (CGI-C - Clinician Global Impression of Change) f' ġimgha 24, N (%)†		
Titjib Notevoli Ħafna	6 (14.6%)	10 (41.7%)
Titjib Notevoli	24 (58.5%)	7 (29.2%)
Titjib Minimu	6 (14.6%)	5 (20.8%)
L-Ebda Bidla	4 (9.8%)	1 (4.2%)
Kemxejn Aktar għall-Agħar	1 (2.4%)	1 (4.2%)
Aktar għall-Agħar	0	0
Ħafna Aktar għall-Agħar	0	0

* N huwa n-numru ta' pazjenti li ħadu mill-inqas doża waħda u pprovdew valuri validi għall-MCC fil-linja bażi u f' ġimgha 24.

† Numru ta' pazjenti (tfal/adolessenti) b' data disponibbli kemm għal-linja bażi u kemm għal ġimgha 24. Punteġġ PIN-Q: n=24/21, Punteġġ totali ta' PGI-S: n=25/22; CGI-C totali f' ġimgha 24: n=41/24.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat l-obbligi li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' Betmiga fis-sottogruppi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika fil-“Kura għall-bużżeġġa tal-awrina attiva żżejjed u idjopatika” (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Adulti

Wara l-amministrazzjoni orali ta' mirabegron f' voluntiera b' saħħithom, mirabegron jiġi assorbit u jilhaq l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' plazma (C_{max}) f' madwar 3 jew 4 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta żdiedet minn 29% b' doża ta' 25 mg għal 35% b' doża ta' 50 mg. Il-medja ta' C_{max} u AUC żdiedet aktar mill-ammont proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża. Fil-popolazzjoni adulta globali ta' nisa u rġiel, l-irduppar tad-doża minn 50 mg għal 100 mg mirabegron immultiplika C_{max} u AUC_{tau} b' madwar 2.9 u 2.6, rispettivament, filwaqt li l-multiplikazzjoni tad-doża b' erba' darbiet minn 50 mg għal 200 mg mirabegron immultiplikata C_{max} u AUC_{tau} b' madwar 8.4 u 6.5. Konċentrazzjonijiet stabbli jinkisbu fi żmien 7 ijiem b' doża mirabegron darba kuljum. Wara amministrazzjoni darba kuljum, l-esponiment fil-plazma ta' mirabegron fi stat stabbli jkun madwar id-doppju ta' dak innutat wara doża waħda.

Popolazzjoni pedjatrika

It- T_{max} medjan ta' mirabegron wara għoti orali ta' doża waħda ta' pilloli mirabegron jew suspensjoni orali f'pazjenti wara li jkunu kielu kien ta' 4-5 sigħat. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bassret li $t-T_{max}$ medjan tal-pilloli ta' mirabegron jew suspensjoni orali fi stat fiss kien ta' 3-4 sigħat.

Il-bijodisponibilità tal-formulazzjoni tas-suspensjoni orali hija aktar baxxa minn dik tal-pillola. Il-proporzjon tal-esponiment medju tal-popolazzjoni (AUC_{tau}) tas-suspensjoni orali għall-pillola huwa madwar 45%.

Effett tal-ikel fuq l-assorbiment

Adulti

Il-koamministrazzjoni ta' pillola ta' 50 mg ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam naqqset C_{max} u AUC ta' mirabegron b'45% u 17% rispettivament. Ikla b'kontenut baxx ta' xaħam naqqset C_{max} u AUC ta' mirabegron b'75% u 51% rispettivament. Fl-istudji tal-fażi 3, mirabegron ingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta u wera kemm sigurtà kif ukoll effikaċja. Għaldaqstant, mirabegron jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta bid-doża rakkomandata.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bassar li l-pazjenti li kienu qed jirċievu mirabegron wara li jkunu kielu kellhom 44.7% ta' AUC_{tau} fi stat fiss b'mod relattiv għal doża ugwali mogħtija fl-istat sajjem. Dan il-valur kien konsistenti mar-riżultati ta' AUC_{inf} li deheru fl-istudji tal-effetti tal-ikel b'doża waħda għal mirabegron. Fl-istudju pedjatriku ta' fażi 3, mirabegron ngħata mal-ikel u wera kemm sigurtà u kemm effikaċja. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ huma bbażati fuq l-esponimenti mistennija fl-istat wara l-ikel. Għalhekk, f'pazjenti pedjatriċi, mirabegron għandu jittiehed mal-ikel fid-doża rakkomandata.

Distribuzzjoni

Adulti

Mirabegron jiġi distribwit b'mod estensiv. Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat stabbli (V_{ss}) - huwa madwar 1 670 L. Mirabegron jingħaqad (madwar 71%) mal-proteini tal-plażma umani, u juri affinità moderata ma' albumin u glikoproteina α -1 acid. Mirabegron jiddistribwixxi għal eritrociti. Konċentrazzjonijiet ta' eritrociti *in vitro* ta' ^{14}C -mirabegron kienu madwar id-doppju milli fil-plażma.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' mirabegron kien relattivament kbir u żdied b'żieda fil-piż tal-ġisem f'konformità ma' prinċipji allometriċi abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-età, is-sess u l-popolazzjoni pedjatrika ma kellhom l-ebda impatt fuq il-volum ta' distribuzzjoni wara li ġew ikkunsidrati d-differenzi potenzjali fil-piż tal-ġisem.

Bijotrasformazzjoni

Mirabegron jiġi metabolizzat b'mogħdijiet varji li jinvolvu d-dealkilazzjoni, l-ossidazzjoni, il-glukoronidazzjoni (diretta), u l-idrolosi amide. Mirabegron huwa l-komponent ewlieni li jiċċirkola wara doża waħda ta' ^{14}C -mirabegron. Żewġ metaboliti ewlenin ġew osservati fil-plażma umana tal-adulti; it-tnejn huma glukuronidi tal-fażi 2 li jirrappreżentaw 16% u 11% tal-esponiment totali. Dawn il-metaboliti mhumex attivi farmakoloġikament.

Abbażi ta' studji *in vitro*, huwa improbabbli li mirabegron jinibixxi l-metabolizmu ta' prodotti mediċinali koamministrati metabolizzati bl-eżimi ta' cytochrome P450 li għejjin: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP2E1 għaliex mirabegron ma inibixxiex l-attività ta' dawn l-eżimi f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Mirabegron ma induċiex CYP1A2 jew CYP3A. Huwa previst li mirabegron ma jikkawżax inibizzjoni klinikament rilevanti tat-trasport tal-mediċina bl-OCT.

Għalkemm studji *in vitro* jissuggerixxu li CYP2D6 u CYP3A4 għandhom rwol fil-metabolizmu ossidattiv ta' mirabegron, riżultati *in vivo* jindikaw li dawn l-isożimi għandhom rwol limitat fl-eliminazzjoni globali. Studji *in vitro* u *ex vivo* wrew l-involvement minn butyrylcholinesterase, UGT u possibilmement alcohol dehydrogenase (ADH) fil-metabolizmu ta' mirabegron, minbarra CYP3A4 u CYP2D6.

Polimorfiżmu CYP2D6

F'suġġetti adulti b'saħħithom li huma ġenotipikament metabolizzaturi dgħajfa tas-substrati CYP2D6 (użati bħala sostituti għall-inibizzjoni CYP2D6), il-medja ta' C_{max} u AUC_{inf} ta' doża waħda ta' 160 mg ta' formulazzjoni mirabegron IR kienu 14% u 19% oġġla milli f'metabolizzaturi estensivi, u dan jindika li l-polimorfiżmu ġenetiku CYP2D6 għandu impatt minimu fuq l-esponiment medju tal-plażma għal mirabegron. Interazzjoni ta' mirabegron b'inibitur magħruf CYP2D6 mhijiex mistennija u ma gietx studjata. M'hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għal mirabegron meta jittiehed ma' inibituri CYP2D6 jew f'pazjenti adulti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6.

Eliminazzjoni

Adulti

It-tneħħija totali mill-ġisem (CL_{tot}) tal-plażma hija ta' madwar 57 l/h. L-eliminazzjoni terminali tal-half-life ($t_{1/2}$) hija ta' madwar 50 siegħa. It-tneħħija renali (CL_R) hija ta' madwar 13 l/h, li tikkorrispondi għal kważi 25% ta' CL_{tot} . L-eliminazzjoni renali ta' mirabegron primarjament isseħħ permezz ta' tnixxija tubulari attiva flimkien ma' filtrazzjoni glomerulari. It-tneħħija urinarja ta' mirabegron mhux mibdul hija dipendenti fuq id-doża u tvarja bejn madwar 6.0% wara doża kuljum ta' 25 mg u 12.2% wara doża kuljum ta' 100 mg. Wara l-amministrazzjoni ta' 160 mg ^{14}C -mirabegron lil voluntiera b'saħħithom, madwar 55% tar-radjuattiketta ġew irkuprati fl-awrina u 34% fil-purgar. Mirabegron mhux mibdul ikkontribwixxa għal 45% tar-radjuattività fl-awrina, fatt li jindika l-preżenza ta' metaboliti. Mirabegron mhux mibdul ikkontribwixxa għall-maġġoranza tar-radjuattività fil-purgar.

Popolazzjoni pedjatrika

It-tneħħija ta' mirabegron kienet imbassra li tiżdied f'pazjenti b'żieda fil-piż tal-ġisem f'konformità ma' prinċipji allometriċi abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Il-parametru tat-tneħħija apparenti kien affettwat b'mod sinifikanti bl-effetti tad-doża, tal-formulazzjoni, u tal-ikel fuq il-bijodisponibilità relattiva. Il-valuri tat-tneħħija apparenti kienu varjabbli hafna iżda ġeneralment simili bejn it-tfal u l-adolesxenti, minkejja d-differenzi fil-piż tal-ġisem, minhabba dawn l-effetti fuq il-bijodisponibilità.

Età

Adulti

C_{max} u AUC ta' mirabegron u l-metaboliti tiegħu wara diversi dożi orali f'voluntiera anzjani (≥ 65 sena) kienu simili għal dawk f'voluntiera iżgħar (18 – 45 sena).

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena, l-età ma gietx imbassra li għandha xi impatt fuq il-parametri farmakokinetiċi ewlenin ta' mirabegron wara li ġew ikkunsidrati d-differenzi fil-piż tal-ġisem. Il-mudelli li kienu jinkludu l-età ma rriżultawx f'titjib sinifikanti għall-mudell farmakokinetiku

tal-popolazzjoni pedjatrika, li jindika li l-inkluzjoni tal-piż tal-ġisem kienet biżżejjed biex tindirizza d-differenzi fil-farmakokinetika ta' mirabegron minhabba l-età.

Sess

Adulti

C_{max} u AUC huma madwar 40% sa 50% oġhla fin-nisa milli fl-irġiel. Differenzi bejn is-sessi f' C_{max} u AUC huma attribwiti għal differenzi fil-piż tal-ġisem u fil-bijodisponibbiltà.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-ġeneru m'għandu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' mirabegron fil-popolazzjoni pedjatrika minn 3 snin sa inqas minn 18-il sena.

Razza

Il-farmakokinetika ta' mirabegron fl-adulti mhijiex influwenzata mir-razza.

Indeboliment renali

Wara amministrazzjoni ta' doża waħda ta' 100 mg Betmiga f'voluntiera adulti b'indeboliment renali hafif (eGFR-MDRD 60 sa 89 ml/min/1.73 m²), C_{max} u AUC medji ta' mirabegron żdiedu b'6% u 31% fir-rigward ta' voluntiera adulti b'funzjoni renali normali. F'voluntiera adulti b'indeboliment renali moderat (eGFR-MDRD 30 sa 59 ml/min/1.73 m²), C_{max} u AUC żdiedu bi 23% u 66%, rispettivament. F'voluntiera adulti b'indeboliment renali sever (eGFR-MDRD 15 sa 29 ml/min/1.73 m²), il-valuri medji ta' C_{max} u AUC kienu 92% u 118% oġhla. Mirabegron ma ġiex studjat f'pazjenti b'ESRD (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) jew pazjenti li jehtiegu l-emodijalisi).

Indeboliment tal-fwied

Wara amministrazzjoni ta' doża waħda ta' 100 mg ta' Betmiga f'voluntiera adulti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh Klassi A), C_{max} u AUC medji ta' mirabegron żdiedu b'9% u 19% fir-rigward ta' voluntiera adulti b'funzjoni epatika normali. F'voluntiera adulti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B), il-valuri medji C_{max} u AUC kienu 175% u 65% oġhla. Mirabegron ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji ta' qabel l-użu kliniku identifikaw organi fil-mira ta' tossiċità li huma konsistenti ma' osservazzjonijiet kliniċi. Żidiet momentarji fl-enzimi tal-fwied u tibdiliet fl-epatoċiti (nekrosi u nuqqas fil-partiċelli tal-glikoġen) ġew osservati fil-firien u ġew innutati livelli mnaqqsa ta' leptin fil-plażma. Żieda fir-rata tal-qalb ġiet osservata fil-firien, fniek, klieb u xadini. Studji dwar il-ġenotossiċità u l-karċinoġeniċità ma wrew ebda potenzjal ġenotossiku u karċinoġeniku *in vivo*.

Mirabegron ma kellu l-ebda effett dixernibbli fuq il-livelli tal-ormoni gonadotropiċi jew tal-isterojdi tas-sess. Barra minn hekk, ma ġewx osservati effetti fuq il-fertilità f'dożi subletali (id-doża ekwivalenti għall-bniedem kienet 19-il darba oġhla mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin (MHRD - maximum human recommended dose)). Is-sejbiet ewlenin fl-istudji ta' żvilupp embrijofetali fil-fniek kienu jinkludu malformazzjonijiet tal-qalb (aorta dilatata, kardjomegalija) f'esponimenti sistemiċi 36 darba oġhla minn dawk osservati fl-MHRD. Barra minn hekk, ġew osservati malformazzjonijiet tal-pulmun (assenza tal-lobu aċċessorju tal-pulmun) u żieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni fil-fenek f'esponimenti sistemiċi 14-il darba oġhla minn dawk osservati fl-MHRD, filwaqt li fil-far ġew innutati effetti reversibbli fuq l-ossifikazzjoni (kustilji mxenglin, dewmien fl-ossifikazzjoni, tnaqqis fin-numru ta' sternebri, metakarpi jew metatarsi ossifikati) f'esponimenti sistemiċi 22 darba oġhla minn dawk osservati fl-MHRD. It-tossiċità embrijofetali osservata sehhet f'dożi assoċjati mat-tossiċità fl-omm. Il-

malformazzjonijiet kardjovaskulari osservati fil-fenek kienu jidhru li huma medjati permezz tal-attivazzjoni tal-beta 1-adrenoceptor.

Il-profil tas-sigurtà globali li deher f'firien żgħar kien paragunabbli ma' dak osservat f'annimali adulti. Studji tas-sigurtà b'dożi ripetuti li saru f'firien żgħar ma wrew l-ebda effett fuq l-iżvilupp fiżiku jew il-maturazzjoni sesswali. L-ghoti ta' mirabegron mill-ftim sal-maturazzjoni sesswali ma kellu l-ebda effett fuq l-abbiltà tat-tgħammir, il-fertilità jew l-iżvilupp embrijofetali. L-ghoti ta' mirabegron żied il-lipolisi u l-konsum tal-ikel f'firien żgħar.

L-istudji farmakokinetiċi mwettqa b'mirabegron radjutikkettat urew li l-kompost prinċipali u/jew il-metaboliti tiegħu jitneħħew fil-ħalib tal-firien f'livelli li kienu madwar 1.7 darbiet oghla mil-livelli tal-plażma 4 sigħat wara li ttiehed (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Pillola tal-qalba

Macrogol 8000 u 2 000 000
Hydroxypropylcellulose
Butylhydroxytoluene
Magnesium stearate

Kisi b'rita

Betmiga 25 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)

Betmiga 50 mg pilloli li jerħu l-medicina bil-mod:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji Alu-Alu f'kartuni ta' 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 jew 200 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 Diċembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Settembru 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Betmiga 8 mg/ml granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Flixxun wieħed fih 8.3 mg ta' granijiet ta' mirabegron li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali (830 mg ta' mirabegron).

Wara r-rikostituzzjoni, flixxun wieħed fih 105 ml tas-suspensjoni orali. Kull ml tas-suspensjoni orali jkun fih 8 mg ta' mirabegron.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 0.5 mg ethyl parahydroxybenzoate (E214)

Kull ml ta' suspensjoni orali fih 1.4 mg methyl parahydroxybenzoate (E218)

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali.

Granijiet ta' lewn abjad li jagħti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Betmiga granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali huma indikati għat-trattament ta' attività żejda fid-detrusor newroġeniku (NDO, neurogenic detrusor overactivity) f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin sa inqas minn 18-il sena.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Pazjenti pedjatriċi b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena b'NDO jistgħu jingħataw Betmiga granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali jew pilloli li jerħu l-medicina bil-mod Betmiga abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent.

Id-doża rakkomandata ta' Betmiga granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali hija ddeterminata abbażi tal-piż tal-ġisem tal-pazjent u għandha tingħata darba kuljum mal-ikel. It-trattament għandu jinbeda bid-doża rakkomandata tal-bidu. Wara dan, id-doża tista' tiżdied għad-doża effettiva l-aktar baxxa. Id-doża massima m'għandhiex tinqabeż. Il-pazjenti li jilħqu 35 kg jew aktar waqt li jkunu qed jieħdu t-trattament jistgħu jinqelbu minn suspensjoni orali għall-formulazzjoni tal-pilloli, dejjem jekk jistgħu jibilgħu l-pilloli. Il-pazjenti li jiġu mogħtija d-doża tas-suspensjoni orali ta' 6 ml jistgħu jinqelbu għad-doża b'pillola ta' 25 mg u l-pazjenti mogħtija d-doża tas-suspensjoni orali ta' 10 ml jistgħu jinqelbu għad-doża b'pillola ta' 50 mg. Matul it-terapija fit-tul, il-pazjenti għandhom jiġu evalwati perjodikament għall-kontinwazzjoni tat-trattament u għal aġġustament potenzjali fid-doża, mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk ikun indikat.

It-tabella li ġejja tipprovdi d-doži għas-suspensjoni orali skont il-medda ta' piż tal-ġisem.

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ta' suspensjoni orali ta' kuljum għal pazjenti pedjatriċi b'NDO b'età ta' 3 sa inqas minn 18-il sena skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent

Medda ta' piż tal-ġisem (kg)	Doża tal-bidu (ml)	Doża massima (ml)
11 sa < 22	3	6
22 sa < 35	4	8
≥ 35	6	10

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jieħdu kwalunkwe doża maqbuża, sakemm ma jkunux għaddew aktar minn 12-il siegħa mid-doża maqbuża. Jekk ikunu għaddew aktar minn 12-il siegħa, id-doża maqbuża tista' ma tittehidx, u d-doża li jmiss għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

Betmiga granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali ma ġewx studjati f'pazjenti b'mard tal-kliwi li jinsab fl-aħħar stadju (ESRD) (rata stmata ta' filtrazzjoni glomerulari (eGFR) ta' < 15 ml/min/1.73 m²), pazjenti li jeħtieġu l-emodijalisi, jew pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) u għaldaqstant, mhumiex rakkomandati għall-użu f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

It-tabella li ġejja tipprovdi r-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ta' kuljum għal pazjenti pedjatriċi NDO b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied abbażi tal-piż tal-ġisem (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ ta' suspensjoni orali ta' kuljum għal pazjenti pedjatriċi b'NDO b'età ta' 3 sa inqas minn 18-il sena b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent

Parametru	Klassifikazzjoni	Medda ta' piż tal-ġisem (kg)	Doża tal-bidu (ml)	Doża massima (ml)
Indeboliment tal-kliwi ⁽¹⁾	Hafif/Moderat*	11 sa < 22	3	6
		22 sa < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Sever**	11 sa < 22	3	3
		22 sa < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	ESRD	Mhux rakkomandat		
Indeboliment tal-fwied ⁽²⁾	Hafif*	11 sa < 22	3	6
		22 sa < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Moderat**	11 sa < 22	3	3
		22 sa < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Sever	Mhux rakkomandat		

1. Hafif/Moderat: eGFR 30 sa 89 ml/min/1.73 m²; Sever: eGFR 15 sa 29 ml/min/1.73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1.73 m². M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif għal moderat.
 2. Hafif: Child-Pugh Klassi A; Moderat: Child-Pugh Klassi B; Sever: Child-Pugh Klassi C.
- * F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif għal moderat jew indeboliment tal-fwied hafif li jirċievu inibituri qawwija ta' CYP3A fl-istess hin, id-doża rakkomandata mhijiex aktar mid-doża tal-bidu.
- ** Mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jew indeboliment tal-fwied moderat li jirċievu inibituri qawwija ta' CYP3A fl-istess hin.

Ġeneru

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti fid-doża skont il-ġeneru.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' mirabegron fit-tfal li għandhom taħt it-3 snin għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Mirabegron granijiet li jerġu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali huwa intenzjonati għall-użu orali u għandhom jittieġdu darba kuljum mal-ikel.

Il-granijiet għandhom jiġu rikostitwiti b'100 ml ta' ilma qabel l-ġħoti. Jekk tiġi pprovduta tazza għall-kejl, din għandha jintuża biex jiġi mkejjejl il-volum ta' ilma li għandu jintuża għar-rikostituzzjoni. Istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni tal-prodott medicinali qabel jingħata huma pprovduti f'sezzjoni 6.6. Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali ssir suspensjoni ta' lewn isfar li jagħti fil-kannella ċar.

Is-siringa tal-ħalq u l-adattur ipprovduti ma' Betmiga granijiet li jerġu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali għandhom jintużaw biex tkejjejl u tagħti d-doża korretta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza(i) attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Pressjoni għolja severa u mhux ikkontrollata definita bħala pressjoni sistolika tad-demmi ≥ 180 mm Hg u/jew pressjoni diastolika tad-demmi ≥ 110 mm Hg.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Indeboliment tal-kliwi

Mirabegron ma ġiex studjat għall-pazjenti b' ESRD (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) jew pazjenti li jeħtieġu l-emo dijalisi, għaldaqstant, mhuwiex rakkomandat li jintuża minn din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Id-data f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (eGFR 15 sa 29 ml/min/1.73 m²); abbażi ta' studji tal-farmakokinetika (ara sezzjoni 5.2) huwa rakkomandat li f'din il-popolazzjoni tingħata doża mhux akbar mid-doża tal-bidu. Dan il-prodott medicinali mhuwiex rakkomandat li jintuża minn pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR 15 sa 29 ml/min/1.73 m²) li fl-istess ħin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied

Mirabegron ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) u, għaldaqstant, mhuwiex rakkomandat li jintuża minn din il-popolazzjoni ta' pazjenti. Dan il-prodott medicinali mhuwiex rakkomandat li jintuża minn pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh B) li fl-istess ħin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A (ara sezzjoni 4.5).

Pressjoni għolja

Mirabegron jista' jżid il-pressjoni tad-demmi f'pazjenti pedjatriċi. Iż-żieda fil-pressjoni tad-demmi tista' tkun akbar fit-tfal (3 snin sa inqas minn 12-il sena) milli fl-adolesxenti (12-il sena sa inqas minn 18-il sena). Il-pressjoni tad-demmi għandha titkejjejl fil-linja bażi u perjodikament waqt it-trattament b'mirabegron.

Pazjenti b'titwil ta' QT kongenitali jew akkwizit

Mirabegron, f'dozi terapewtiċi, ma weriex titwil ta' QT klinikament rilevanti fi studji kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Madankollu, billi l-pazjenti li għandhom passat magħruf ta' titwil ta' QT jew il-pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali magħrufa li jtaqlu l-intervall QT ma għewx inkluzi f'dawn l-istudji, l-effetti ta' mirabegron fuq dawn il-pazjenti mhumiex magħrufa. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta dawn il-pazjenti jingħataw mirabegron.

Pazjenti b'ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina u pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali antimuskariniċi għal bużżieqa tal-awrina attiva żżejjed (OAB)

Iż-żamma tal-awrina f'pazjenti b'ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina (BOO - bladder outlet obstruction) u f'pazjenti li kienu qed jieħdu prodotti mediċinali antimuskariniċi għat-trattament ta' OAB, għet irrappurtata fl-esperjenza wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li kienu qed jieħdu mirabegron. Studju tas-sigurtà kliniku kkontrollat f'pazjenti b'BOO ma weriex żieda fiż-żamma tal-awrina f'pazjenti ttrattati b'mirabegron; madankollu, mirabegron għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'BOO klinikament sinifikanti. Mirabegron għandu jingħata b'kawtela wkoll lil pazjenti li jkunu qed jieħdu prodotti mediċinali antimuskariniċi għat-trattament ta' OAB.

Eċċipjenti

Mirabegron granijiet li jerġu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali fihom ethyl parahydroxybenzoate (E214) u methyl parahydroxybenzoate (E218). Dawn jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jittardjaw).

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 10 ml ta' suspensjoni orali, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Tagħrif *in vitro*

Mirabegron jiġi ttrasportat u mmetabolizzat permezz ta' diversi mogħdijiet. Mirabegron huwa substrat għal cytochrome P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridine diphospho glucuronosyltransferases (UGT), it-trasportatur effluss P-glikoproteina (P-gp) u t-trasportaturi influss ta' katjoni organiċi (OCT) OCT1, OCT2, u OCT3. L-istudji dwar mirabegron li jużaw mikrosomi tal-fwied uman u enzimi CYP umani rikombinanti wrew li mirabegron huwa inibitur moderat u jiddependi fuq il-hin ta' CYP2D6 u inibitur dgħajef ta' CYP3A. Mirabegron inibixxa t-trasport tal-mediċina medjat minn P gp f'koncentrazzjonijiet għolja.

Tagħrif *in vivo*

Interazzjonijiet bejn il-mediċini

L-effett tal-prodotti mediċinali mogħtija flimkien fuq il-farmakokinetika ta' mirabegron u l-effett ta' mirabegron fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali ohra għew studjati fi studji ta' doża singola u multipla. Il-parti l-kbira tal-interazzjonijiet bejn il-mediċini għew studjati bl-użu ta' doża ta' 100 mg mirabegron mogħtija bħala pilloli b'sistema orali ta' assorbiment ikkontrollat (OCAS - oral controlled absorption system). L-istudji ta' interazzjoni ta' mirabegron ma' metoprolol u ma' metformin użaw mirabegron b'rilaxx immedjat (IR) 160 mg.

Interazzjonijiet mediċinali klinikament rilevanti bejn mirabegron u prodotti mediċinali li jinibixxu, jinduċu jew huma substrat għal wieħed mill-isożimi jew mit-trasportaturi ta' CYP mhumiex mistennija għajr għall-effett inibitorju ta' mirabegron fuq il-metaboliżmu ta' substrati ta' CYP2D6.

Effett tal-inibituri tal-enzimi

L-esponiment għal mirabegron (AUC) żdied b'1.8 darbiet fil-preżenza tal-inibitur qawwi ta' CYP3A/P-gp ketoconazole f'voluntiera f'saħħithom. M'hemmx b'żonn aġġustament tad-doża meta mirabegron jiġi kkombinat ma' inibituri ta' CYP3A u/jew P-gp. Madankollu, għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif għal moderat (eGFR 30 to 89 ml/min/1.73 m²) jew b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh Klassi A) li fl-istess hin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A, bħal itraconazole, ketoconazole, ritonavir u clarithromycin, id-doża rakkomandata mhijiex aktar mid-doża tal-bidu (ara sezzjoni 4.2). Mirabegron mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (eGFR 15 to 29 ml/min/1.73 m²) jew pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B) li fl-istess hin ikunu qed jingħataw inibituri qawwija ta' CYP3A (ara s-sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Effett tal-indutturi tal-enzimi

Is-sustanzi li jinduċu CYP3A jew P-gp inaqqsu l-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' mirabegron. M'hemmx b'żonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża għal mirabegron meta dan jingħata ma' doži terapewtiċi ta' rifampicin jew mediċini oħra li jinduċu CYP3A jew P-gp.

Effett tal-polimorfizmu ta' CYP2D6

Il-polimorfizmu ġenetiku ta' CYP2D6 għandu impatt minimu fuq l-esponiment medju fil-plażma għal mirabegron (ara sezzjoni 5.2). Interazzjoni ta' mirabegron b'inibitur magħruf ta' CYP2D6 mhijiex mistennija u ma ġietx studjata. M'hemm b'żonn ebda aġġustament tad-doża għal mirabegron meta jittiehed ma' inibituri ta' CYP2D6 jew f'pazjenti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6.

Effett ta' mirabegron fuq is-substrati ta' CYP2D6

F'voluntiera f'saħħithom, il-potenza inibitorja ta' mirabegron lejn CYP2D6 hija moderata u l-attività ta' CYP2D6 tirkupra fi żmien 15-il jum wara li jitwaqqaf mirabegron. Dożaġġ multiplu darba kuljum ta' mirabegron IR irriżulta f'żieda ta' 90% f'C_{max} u żieda ta' 229% f'AUC ta' doża singola ta' metoprolol. Dożaġġ multiplu darba kuljum ta' mirabegron irriżulta f'żieda ta' 79% f'C_{max} u żieda ta' 241% f'AUC ta' doża singola ta' desipramine.

Wiehed għandu joqgħod attent jekk mirabegron jiġi mogħti flimkien ma' prodotti mediċinali b'indici terapewtiku dejjaq u metabolizzat b'mod sinifikanti minn CYP2D6, bħal thioridazine, antiarritmiċi tat-Tip 1C (eż. flecainide, propafenone) u antidepressanti triċikliċi (eż. imipramine, desipramine). Wiehed għandu wkoll jeżerċita kawtela jekk mirabegron jiġi mogħti flimkien ma' substrati ta' CYP2D6 li għandhom doża ttitrata individwalment.

Effett ta' mirabegron fuq it-trasportaturi

Mirabegron huwa inibitur dgħajfef ta' P-gp. Mirabegron żied is-C_{max} u l-AUC b'29% u 27%, rispettivament, ta' substrat P-gp digoxin f'voluntiera f'saħħithom. Għall-pazjenti li se jibdew jiehdu kombinazzjoni ta' mirabegron u digoxin, għall-bidu għandha tiġi preskritta l-aktar doża baxxa ta' digoxin. Il-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati u użati għat-titrazzjoni tad-doża ta' digoxin biex jinkiseb l-effett kliniku mixtieq. Il-potenzjal għall-inibizzjoni ta' P-gp minn mirabegron għandu jiġi kkunsidrat meta mirabegron jiġi kkombinat ma' substrati P-gp sensittivi eż. dabigatran.

Interazzjonijiet oħra

Ma ġewx osservati interazzjonijiet klinikament rilevanti meta mirabegron ingħata flimkien ma' doži terapewtiċi ta' solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin jew ma' prodott mediċinali kontraċettivi orali kkombinat li fih ethinylestradiol u levonorgestrel. Mhux rakkomandat aġġustament tad-doża.

Żidiet fl-esponiment għal mirabegron minhabba interazzjonijiet bejn mediċina u oħra jistgħu jkunu assoċjati ma' żidiet fit-rata tal-polz.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Betmiga granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali mhux rakkomandat fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' mirabegron f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Betmiga granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali mhux irrakkomandat waqt it-tqala.

Treddigh

Mirabegron jitneħħa fil-ħalib tal-annimali gerriema u għaldaqstant huwa mistenni li jkun jinsab fil-ħalib tas-sider tal-bniedem (ara sezzjoni 5.3). Ma twettqux studji biex jivvalutaw l-impatt ta' mirabegron fuq il-produzzjoni tal-ħalib tas-sider fil-bniedem, il-preżenza tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, jew l-effetti tiegħu fuq it-tarbija li qed tiehu l-ħalib tal-omm.

Betmiga granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali m'għandhomx jintużaw matul it-treddigh.

Fertilità

Ma kienx hemm effetti marbuta mat-trattament b'mirabegron fuq il-fertilità tal-annimali (ara sezzjoni 5.3). L-effett ta' mirabegron fuq il-fertilità tal-bniedem ma gietx determinata s'issa.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Betmiga granijiet li jerħu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali m'għandhom l-ebda effett jew ftit li xejn għandhom effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà tal-pilloli mirabegron giet evalwata fi 8 433 pazjent adulti b'OAB, li minnhom 5 648 ngħataw tal-inqas doża wahda ta' mirabegron fil-programm kliniku tal-fażi 2/3, u 622 pazjent ingħataw mirabegron għal tal-inqas sena (365 jum). Fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa, 88% tal-pazjenti lestew it-trattament b'dan il-prodott medicinali, u 4% tal-pazjenti waqqfuh minhabba avvenimenti avversi. Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi kienu minn ħfief għal moderati fis-severità tagħhom.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni rrappurtati għall-pazjenti adulti ttrattati b'mirabegron 50 mg matul it-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa, huma t-takikardija u infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina. Il-frekwenza tat-takikardija kienet 1.2% f'pazjenti li kienu qed jingħataw mirabegron 50 mg. It-takikardija wasslet biex 0.1% tal-pazjenti li kienu qed jingħataw mirabegron 50 mg jieqfu jagħmlu dan. Il-frekwenza tal-infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina kienet 2.9% f'pazjenti li kienu qed jingħataw mirabegron 50 mg. L-infezzjonijiet tal-passaġġ tal-awrina ma wasslux biex xi pazjent li kien qed jingħataw mirabegron 50 mg jieqaf jagħmel dan. Reazzjonijiet avversi serji kienu jinkludu fibrillazzjoni tal-atriju (0.2%).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati matul l-istudju kkontrollat b'mod attiv (antagonista muskarinika), li dam sena (perjodu ta' żmien twil), kienu simili fit-tip u s-severità għal dawk osservati fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella ta' hawn taht tirrifletti r-reazzjonijiet avversi osservati b'mirabegron fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-faži 3, mifruxin fuq 12-il ġimgha.

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi ddefinita kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tiġi stabbilita mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina	Infezzjoni vaġinali Ċistite			
Disturbi psikjatriċi					Insomnja* Stat konfużjonali*
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras* Sturdament*				
Disturbi fl-ġhajnejn			Edema fil-kappell tal-ġhajn		
Disturbi fil-qalb	Takikardija	Palpitazzjoni Fibrillazzjoni tal-atriju			
Disturbi vaskulari				Križi ta' pressjoni għolja*	
Disturbi gastro-intestinali	Nawsja* Stitikezza* Dijarea*	Dispepsija Gastrite	Edema tax-xoffa		
Disturbi tal-fwied u tal-marrara		GGT żdied AST żdied ALT żdied			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Urtikarja Raxx Raxx makulari Raxx papulari Prurite	Vaskulite lewkoċitoklastika Purpura Anġjoedema*		
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Nefha fil-ġogi			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Żamma tal-awrina*		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Hakk vulvovaġinali			
Investigazzjonijiet		Żieda fil-pressjoni tad-demem			

*osservati matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà tal-pilloli u s-suspensjoni orali mirabegron giet evalwata f'86 pazjent pedjatriku b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena b'NDO fi studju dwar it-titrazzjoni tad-doża, multiċentriku, ikkontrollat fil-linja bażi, open-label, u li dam għaddej 52 ġimgħa. Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati bl-aktar mod komuni osservati fil-popolazzjoni pedjatrika kienu infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, stitikezza, u nawsja.

Fil-pazjenti pedjatriki b'NDO, ma ġew irrappurtati l-ebda reazzjonijiet avversi tal-medicina severi.

B'mod globali, il-profil tas-sigurtà fit-tfal u l-adolexxenti kien simili għal dak osservat fl-adulti.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Mirabegron ingħata lil voluntiera adulti f'saħħithom f'doži singoli sa 400 mg. B'din id-doża, l-avvenimenti avversi rrappurtati kienu jinkludu palpitazzjonijiet (1 minn 6 individwi) u żieda fir-rata tal-polz li taqbeż 100 taħbita kull minuta (bpm) (3 minn 6 individwi). Doži multipli ta' mirabegron sa 300 mg kuljum għal 10 ijiem urew żieda fir-rata tal-polz u fil-pessjoni tad-demmi sistolika meta ngħataw lil voluntiera adulti f'saħħithom.

It-trattament għal doża eċċessiva għandu jkun sintomatiku u ta' appoġġ. F'każ ta' doża eċċessiva, il-monitoraġġ tar-rata tal-polz, tal-pessjoni tad-demmi u tal-ECG huwa rakkomandat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġiċi, medicini għall-frekwenza u l-inkontinenza urinarija, Kodiċi ATC: G04BD12.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Mirabegron huwa agonist ta' beta 3-adrenoceptor qawwi u selettiv. Mirabegron wera li jirrilassa l-muskolu lixx tal-bużżieqa tal-awrina fit-tessut iżolat tal-firien u tal-bnedmin, iżid il-konċentrazzjonijiet ta' adenosine monophosphate ċikliku (cAMP) fit-tessut tal-bużżieqa tal-awrina tal-firien u wera li għandu effett rilassanti fuq il-bużżieqa tal-awrina fil-mudelli tal-funzjonijiet tal-bużżieqa tal-awrina tal-firien. Mirabegron żied il-volum medju li tbattal f'kull mikturizzjoni u naqqas il-frekwenza tal-kontrazzjonijiet li ma jbatlux, mingħajr ma affettwa l-pessjoni tat-tbattil jew l-awrina residwa fil-mudelli tal-attività żejda tal-bużżieqa tal-awrina tal-firien. F'mudell tax-xadini, mirabegron wera tnaqqis fil-frekwenza tat-tbattil. Dawn ir-riżultati jindikaw li mirabegron iżid il-funzjoni tal-ħzin tal-awrina billi jstimula beta 3-adrenoceptors fil-bużżieqa tal-awrina.

Matul il-fażi tal-ħzin tal-awrina, meta l-awrina takkumula fil-bużżieqa, tiddomina l-istimulazzjoni tan-nerv simpatetiku. Noradrenalina tiġi rilaxxata mit-terminali tan-nervituri, u dan iwassal fil-parti l-kbira għall-attivazzjoni ta' beta adrenoceptors fil-muskulatura tal-bużżieqa tal-awrina, u għalhekk għar-rilassament tal-muskolu lixx tal-bużżieqa tal-awrina. Matul il-fażi tat-tbattil tal-awrina, il-bużżieqa tal-awrina tkun fil-parti l-kbira tagħha taħt il-kontroll tas-sistema nervuża parasimpatetika. L-aċetilkolina, rilaxxata mit-terminali tan-nervituri pelviċi, tistimula r-riċetturi kolinergici M2 u M3, u tinduci l-kontrazzjoni tal-bużżieqa tal-awrina. L-attivazzjoni tal-mogħdija M2 tinibixxi wkoll żidiet

indotti ta' beta 3-adrenoceptors fil-cAMP. Għaldaqstant, l-istimulazzjoni ta' beta 3-adrenoceptors m'għandhiex tinterferixxi mal-proċess tat-tbattil. Dan ġie kkonfermat fil-firien b'ostruzzjoni parzjali tal-kanal tal-awrina, fejn mirabegron naqqas il-frekwenza tal-kontrazzjonijiet li ma jbatlux mingħajr ma affettwa l-volum li tbattil f'kull mikturizzjoni, il-pressjoni tat-tbattil jew il-volum tal-awrina residwa.

Effetti farmakodinamici

Urodinamika

Mirabegron f'doži ta' 50 mg u 100 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa fl-irġiel b'sintomi fil-parti ta' isfel tal-passaġġ tal-awrina (LUTS - lower urinary tract symptoms) u b'ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina (BOO - bladder outlet obstruction) ma wera l-ebda effett fuq il-parametri taċ-ċistometrija u huwa sigur u jiġi ttollerat sew. L-effetti ta' mirabegron fuq ir-rata tal-fluss massima u l-pressjoni tad-detrusor b'rata tal-fluss massima ġew ivvalutati f'dan l-istudju urodinamiku li jikkonsisti f'200 pazjent raġel b'LUTS u BOO. L-ġhoti ta' mirabegron f'doži ta' 50 mg u 100 mg darba kuljum għal 12-il ġimgħa ma kellux effetti avversi fuq ir-rata tal-fluss massima jew il-pressjoni tad-detrusor b'rata tal-fluss massima. F'dan l-istudju dwar il-pazjenti rġiel b'LUTS/BOO, il-bidla medja aġġustata (SE) mil-linja bażi sa tmien it-trattament fil-volum residwu wara t-tbattil (ml) kienet ta' 0.55 (10.702), 17.89 (10.190) u 30.77 (10.598) għall-gruppi ta' trattament bi placebo, mirabegron 50 mg u mirabegron 100 mg.

Effett fuq l-intervall QT

Mirabegron f'doži ta' 50 mg jew 100 mg ma kellu l-ebda effett fuq l-intervall QT li ġie kkoreġut individwalment skont it-taħbit tal-qalb (intervall QTcI) meta ġie evalwat skont is-sess jew skont il-grupp ġenerali.

Studju komprensiv QT (TQT) (n=164 voluntier raġel f'saħħtu u n=153 voluntiera mara f'saħħitha b'età medja ta' 33 sena) evalwa l-effett ta' dożaġġ orali ripetut ta' mirabegron bid-doża indikata (50 mg darba kuljum) u żewġ doži supratherapewtiċi (100 u 200 mg darba kuljum) fuq l-intervall QTcI. Id-doži supratherapewtiċi jirrappreżentaw madwar 2.6 u 6.5 darbiet aktar l-esponiment tad-doża terapewtika, rispettivament. Doża singola ta' 400 mg moxifloxacin intużat bħala kontroll pożittiv. Kull livell ta' doża ta' mirabegron u moxifloxacin ġie evalwat fi gruppi ta' trattament separati li kull wieħed minnhom jinkludi kontroll bi placebo (disinn inkroċjat parallel). Kemm għall-irġiel kif ukoll għan-nisa li nġataw mirabegron f'doži ta' 50 mg u 100 mg, il-limitu l-aktar għoli tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% b'naħa waħda ma qabiżx 10 msec fl-ebda hin għall-akbar differenza medja mqabbla fil-hin minn placebo fl-intervall QTcI. Fin-nisa li nġataw mirabegron bid-doża ta' 50 mg, id-differenza medja minn placebo fl-intervall QTcI 5 sigħat wara li ttiehdet id-doża kienet ta' 3.67 msec (il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'naħa waħda kien ta' 5.72 msec). Fl-irġiel, id-differenza kienet ta' 2.89 msec (il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'naħa waħda kien ta' 4.90 msec). F'doża ta' mirabegron 200 mg, l-intervall QTcI ma qabiżx 10 msec fl-ebda hin fl-irġiel, filwaqt li fin-nisa, il-limitu l-aktar għoli tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% b'naħa waħda fil-fatt qabeż 10 msec bejn 0.5–6 sigħat, b'differenza massima minn placebo ta' 5 sigħat fejn l-effett medju kien ta' 10.42 msec (il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'naħa waħda kien ta' 13.44 msec). Ir-riżultati għall-QTcF u l-QTcIf kienu konsistenti mal-QTcI.

F'dan l-istudju TQT, mirabegron zied it-taħbit tal-qalb fuq l-ECG b'mod li jiddependi fuq id-doża fil-medda tad-doži ta' 50 mg sa 200 mg eżaminati. Id-differenza medja massima minn placebo fit-taħbit tal-qalb kienet tvarja minn 6.7 bpm b'mirabegron 50 mg sa 17.3 bpm b'mirabegron 200 mg f'individwi f'saħħithom.

Effetti fuq ir-rata tal-polz u l-pressjoni tad-demmi f'pazjenti adulti b'OAB

F'pazjenti b'OAB (età medja ta' 59 sena) matul it-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa li nġataw mirabegron 50 mg darba kuljum, ġiet osservata zieda fid-differenza medja minn placebo ta' madwar 1 bpm għar-rata tal-polz u madwar 1 mm Hg jew inqas fil-pressjoni tad-demmi sistolika/pressjoni tad-demmi diastolika (SBP - systolic blood pressure/DBP - diastolic blood pressure). Il-bidliet fir-rata tal-polz u fil-pressjoni tad-demmi huma riversibbli meta jitwaqqaf it-trattament.

Effetti fuq il-pressure tad-demm f'pazjenti pedjatriċi li għandhom NDO

Mirabegron jista' jżid il-pressure tad-demm f'pazjenti pedjatriċi. Iż-żieda fil-pressure tad-demm tista' tkun akbar fit-tfal (3 snin sa inqas minn 12-il sena) milli fl-adolexxenti (12-il sena sa inqas minn 18-il sena). Il-pressure tad-demm għandha titkejjel fil-linja bażi u perjodikament waqt it-trattament b'mirabegron.

Effett fuq il-pressure intraokulari (IOP)

Mirabegron 100 mg darba kuljum ma żiedx l-IOP f'individwi adulti f'saħħithom wara 56 jum ta' trattament. Fi studju tal-ewwel fażi li jivvaluta l-effett ta' mirabegron fuq l-IOP bl-użu ta' tonometrija ta' applanazzjoni ta' Goldmann fi 310 individwi f'saħħithom, id-doża ta' mirabegron 100 mg ma kinitx inferjuri għal placebo għall-punt ta' tmiem primarju tad-differenza fit-trattament fil-bidla medja mil-linja bażi sas-56 jum fl-IOP medja tal-individwi; il-limitu l-aktar għoli ta' CI ta' 95% b'żewġ naħat tad-differenza fit-trattament bejn mirabegron 100 mg u placebo kien ta' 0.3 mm Hg.

Effikaċja klinika u sigurtà

Bużżeġa tal-awrina attiva żżejjed f'pazjenti adulti

L-effikaċja ta' mirabegron għet evalwata fi tliet studji double blind, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollati bi placebo, tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa għat-trattament tal-bużżeġa tal-awrina attiva żżejjed b'sintomi ta' urġenza u frekwenza b'inkontinenza jew mingħajrha. Ġew inkluzi pazjenti nisa (72%) u rġiel (28%) b'età medja ta' 59 sena (firxa bejn it-18-il sena u l-95 sena). Madwar 48% tal-popolazzjoni tal-istudju kienet tikkonsisti f'pazjenti li ma kinux ta' trattament antimuskariniku u madwar 52% tal-pazjenti li preċedentement kienu ġew ittrattati bi prodotti mediċinali antimuskarinici. Fi studju wieħed, 495 pazjent ingħataw kontroll attiv (formulazzjoni li terhi l-mediċina bil-mod ta' tolterodine).

Il-punti ta' tmiem koprimarji tal-effikaċja kienu (1) bidla mil-linja bażi sa tmiem it-trattament fin-numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa u (2) bidla mil-linja bażi sa tmiem it-trattament fin-numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa abbażi ta' djarju ta' mikturizzjoni mifruq fuq tlett (3) ijiem. Mirabegron wera titjib sinifikantement ikbar statistikament meta mqabbel ma' placebo għaż-żewġ punti ta' tmiem koprimarji kif ukoll għall-punti ta' tmiem sekondarji (ara t-Tabelli 3 u 4).

Tabella 3: Punti ta' tmiem koprimarji u sekondarji magħzula ta' effikaċja fi tmiem it-trattament għal studji miġbura fl-adulti

Parametru	Studji miġbura (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I) (Koprimarju)		
n	878	862
Linja bażi medja	2.73	2.71
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.10	-1.49
Differenza medja meta mqabbel mal-placebo* (CI ta' 95%)	--	-0.40 (-0.58, -0.21)
valur p	--	< 0.001 [‡]
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS) (Koprimarju)		
n	1 328	1 324
Linja bażi medja	11.58	11.70
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.20	-1.75
Differenza medja meta mqabbel mal-placebo* (CI ta' 95%)	--	-0.55 (-0.75, -0.36)
valur p	--	< 0.001 [‡]

Parametru	Studji miġbura (046, 047, 074)	
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg
Volum medju li tbattal (ml) kull mikturizzjoni (FAS) (Sekondarju)		
n	1 328	1 322
Linja bażi medja	159.2	159.0
Bidla medja mil-linja bażi*	9.4	21.4
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	11.9 (8.3, 15.5)
valur p	--	< 0.001‡
Livell medju ta' urġenza (FAS) (Sekondarju)		
n	1 325	1 323
Linja bażi medja	2.39	2.42
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.15	-0.26
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	-0.11 (-0.16, -0.07)
valur p	--	< 0.001‡
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza urġenti kull 24 siegħa (FAS-I) (Sekondarju)		
n	858	834
Linja bażi medja	2.42	2.42
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.98	-1.38
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	-0.40 (-0.57, -0.23)
valur p	--	< 0.001‡
Numru medju ta' episodji bi gradi ta' urġenza 3 jew 4 kull 24 siegħa (FAS) (Sekondarju)		
n	1 324	1 320
Linja bażi medja	5.61	5.80
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.29	-1.93
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	-0.64 (-0.89, -0.39)
valur p	--	< 0.001‡
Sodisfazzjon bit-trattament – skala analoga viżwali (FAS) (Sekondarju)		
n	1 195	1 189
Linja bażi medja	4.87	4.82
Bidla medja mil-linja bażi*	1.25	2.01
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo* (CI ta' 95%)	--	0.76 (0.52, 1.01)
valur p	--	< 0.001†

L-istudji miġbura kienu jikkonsistu fi studji 046 (l-Ewropa/l-Awstralja), 047 (l-Amerka ta' Fuq [NA]) u 074 (l-Ewropa/NA).

* Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, il-ġeneru u l-istudju.

† Superjuri b' mod statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fil-livell 0.05 mingħajr aġġustament tal-multipliċità.

‡ Superjuri b' mod statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fil-livell 0.05 b'aġġustament tal-multipliċità.

FAS: Sett shiħ ta' analiżi, il-pazjenti magħżula b' mod każwali kollha li ħadu mill-inqas doża waħda (1) ta' mediċina tal-istudju double blind u li kellhom kejl tal-mikturizzjoni fid-djarju tal-linja bażi u mill-inqas djarju wieħed (1) tal-visti ta' wara l-linja bażi b' kejl tal-mikturizzjoni.

FAS-I: Sett ta' FAS, li wkoll kellhom mill-inqas episodju wieħed (1) ta' inkontinenza fid-djarju tal-linja bażi.

CI: Intervall tal-kunfidenza

Tabella 4: Punti ta' tmiem koprimarji u sekondarji magħżula ta' effikaċja fi tmiem it-trattament għall-istudji 046, 047 u 074 fl-adulti

Parametru	Studju 046			Studju 047		Studju 074	
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I) (Koprimarju)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Linja bażi medja	2.67	2.83	2.63	3.03	2.77	2.43	2.51
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.17	-1.57	-1.27	-1.13	-1.47	-0.96	-1.38
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo*	--	-0.41	-0.10	--	-0.34	--	-0.42
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.72, -0.09)	(-0.42, 0.21)	--	(-0.66, -0.03)	--	(-0.76, -0.08)
valur p	--	0.003‡	0.11	--	0.026‡	--	0.001‡
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS) (Koprimarju)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Linja bażi medja	11.71	11.65	11.55	11.51	11.80	11.48	11.66
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.34	-1.93	-1.59	-1.05	-1.66	-1.18	-1.60
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo*	--	-0.60	-0.25	--	-0.61	--	-0.42
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.90, -0.29)	(-0.55, 0.06)	--	(-0.98, -0.24)	--	(-0.76, -0.08)
valur p	--	< 0.001‡	0.11	--	0.001‡	--	0.015‡
Volum medju li tbattal (ml) kull mikturizzjoni (FAS) (Sekondarju)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Linja bażi medja	156.7	161.1	158.6	157.5	156.3	164.0	159.3
Bidla medja mil-linja bażi*	12.3	24.2	25.0	7.0	18.2	8.3	20.7
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo*	--	11.9	12.6	--	11.1	--	12.4
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(6.3, 17.4)	(7.1, 18.2)	--	(4.4, 17.9)	--	(6.3, 18.6)
valur p	--	< 0.001‡	< 0.001†	--	0.001‡	--	< 0.001‡
Livell medju ta' urġenza (FAS) (Sekondarju)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Linja bażi medja	2.37	2.40	2.41	2.45	2.45	2.36	2.41
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.22	-0.31	-0.29	-0.08	-0.19	-0.15	-0.29
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo*	--	-0.09	-0.07	--	-0.11	--	-0.14

Parametru	Studju 046			Studju 047		Studju 074	
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.17, -0.02)	(-0.15, 0.01)	--	(-0.18, -0.04)	--	(-0.22, -0.06)
valur p	--	0.018†	0.085	--	0.004†	--	< 0.001§
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza urġenti kull 24 siegħa (FAS-I) (Sekondarju)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Linja bażi medja	2.43	2.52	2.37	2.56	2.42	2.24	2.33
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.11	-1.46	-1.18	-0.89	-1.32	-0.95	-1.33
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo*	--	-0.35	-0.07	--	-0.43	--	-0.39
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.65, -0.05)	(-0.38, 0.23)	--	(-0.72, -0.15)	--	(-0.69, -0.08)
valur p	--	0.003†	0.26	--	0.005†	--	0.002§
Numru medju ta' episodji bi gradi ta' urġenza 3 jew 4 kull 24 siegħa (FAS) (Sekondarju)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Linja bażi medja	5.78	5.72	5.79	5.61	5.90	5.42	5.80
Bidla medja mil-linja bażi*	-1.65	-2.25	-2.07	-0.82	-1.57	-1.35	-1.94
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo*	--	-0.60	-0.42	--	-0.75	--	-0.59
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(-1.02, -0.18)	(-0.84, -0.00)	--	(-1.20, -0.30)	--	(-1.01, -0.16)
valur p	--	0.005†	0.050†	--	0.001†	--	0.007§
Sodisfazzjon bit-trattament – skala analoga viżwali (FAS) (Sekondarju)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Linja bażi medja	4.11	3.95	3.87	5.5	5.4	5.13	5.13
Bidla medja mil-linja bażi*	1.89	2.55	2.44	0.7	1.5	1.05	1.88
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo*	--	0.66	0.55	--	0.8	--	0.83
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(0.25, 1.07)	(0.14, 0.95)	--	(0.4, 1.3)	--	(0.41, 1.25)
valur p	--	0.001†	0.008†	--	< 0.001†	--	< 0.001†

* Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, il-ġeneru u r-reġjun ġeografiku.

† Superjuri b' mod statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fil-livell 0.05 mingħajr aġġustament tal-multiplikità.

‡ Superjuri b' mod statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fil-livell 0.05 b'aġġustament tal-multiplikità.

§ Mhux superjuri b' mod statistikament sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo fil-livell 0.05 b'aġġustament tal-multiplikità.

FAS: Sett shih ta' analizi, il-pazjenti magħżula b'mod każwali kollha li ħadu mill-inqas doża wahda (1) ta' mediċina tal-istudju double blind u li kellhom kejl tal-mikturizzjoni fid-djarju tal-linja bażi u mill-inqas djarju wiehed (1) tal-visti ta' wara l-linja bażi b'kejl tal-mikturizzjoni.

FAS-I: Sett ta' FAS, li wkoll kellhom mill-inqas episodju wiehed (1) ta' inkontinenza fid-djarju tal-linja bażi.

Mirabegron 50 mg darba kuljum kien effettiv fl-ewwel punt ta' kejl fir-4 ġimgħa, u l-effikaċja nżammet matul il-perjodu kollu tat-12-il ġimgħa tat-trattament. Studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat b'mod attiv u fuq perjodu ta' żmien twil wera li l-effikaċja nżammet matul perjodu ta' trattament ta' sena shiha.

Titjib sugġettiv fil-kejl tal-kwalità tal-hajja f'termini ta' saħħa

Fit-tliet studji double blind ikkontrollati bi placebo tal-fażi 3, mifruxin fuq 12-il ġimgħa, it-trattament tas-sintomi tal-OAB b'mirabegron darba kuljum irriżulta f'titjib statistikament sinifikanti fil-kejl tal-kwalità tal-hajja f'termini ta' saħħa, meta mqabbel mal-placebo: sodisfazzjon bit-trattament u fastidji tas-sintomi.

Effikaċja fil-pazjenti li preċedentement ħadu jew ma ħadux terapija antimuskarinika għall-OAB
Intweriet effikaċja kemm f'pazjenti li preċedentement ħadu terapija antimuskarinika għall-OAB kif ukoll f'dawk li ma ħadux tali terapija. Barra minn hekk, mirabegron wera effikaċja f'pazjenti li preċedentement waqqfu t-terapija antimuskarinika għall-OAB minhabba effett insuffiċjenti (ara t-Tabella 5).

Tabella 5: Punti ta' tmiem koprimarji tal-effikaċja għal pazjenti adulti li preċedentement ħadu terapija antimuskarinika għall-OAB

Parametru	Studji miġbura (046, 047, 074)		Studju 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Pazjenti li preċedentement ħadu terapija antimuskarinika għall-OAB					
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Linja bażi medja	2.93	2.98	2.97	3.31	2.86
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.92	-1.49	-1.00	-1.48	-1.10
Differenza medja meta mqabbel mal-placebo*	--	-0.57	--	-0.48	-0.10
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.81, -0.33)	--	(-0.90, -0.06)	(-0.52, 0.32)
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Linja bażi medja	11.53	11.78	11.90	11.85	11.76
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.93	-1.67	-1.06	-1.74	-1.26
Differenza medja meta mqabbel mal-placebo*	--	-0.74	--	-0.68	-0.20
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(-1.01, -0.47)	--	(-1.12, -0.25)	(-0.64, 0.23)

Parametru	Studji miġbura (046, 047, 074)		Studju 046		
	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Plaċebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Pazjenti li preċedentement ħadu terapija antimuskarinika għall-OAB u waqqfuha minhabba effetti insuffiċjenti					
Numru medju ta' episodji ta' inkontinenza kull 24 siegħa (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Linja bażi medja	3.03	2.94	3.15	3.50	2.63
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.86	-1.56	-0.87	-1.63	-0.93
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo*	--	-0.70	--	-0.76	-0.06
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(-1.01, -0.38)	--	(-1.32, -0.19)	(-0.63, 0.50)
Numru medju ta' mikturizzjonijiet kull 24 siegħa (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Linja bażi medja	11.60	11.67	11.89	11.49	11.99
Bidla medja mil-linja bażi*	-0.86	-1.54	-1.03	-1.62	-1.11
Differenza medja meta mqabbel mal-plaċebo*	--	-0.67	--	-0.59	-0.08
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	--	(-0.99, -0.36)	--	(-1.15, -0.04)	(-0.64, 0.47)

L-istudji miġbura kienu jikkonsistu f'046 (l-Ewropa/l-Awstralja), f'047 (l-Amerka ta' Fuq [NA]) u f'074 (l-Ewropa/NA).

- * Il-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, il-ġeneru, l-istudju, is-sottogrupp, u s-sottogrupp skont l-interazzjoni tat-trattament għall-Istudji Miġbura u l-medja tal-inqas kwadri aġġustata għal-linja bażi, il-ġeneru, ir-reġjun ġeografiku, is-sottogrupp, u s-sottogrupp skont l-interazzjoni tat-trattament għall-Istudju 046.

FAS: Sett shiħ ta' analiżi, il-pazjenti magħżula b'mod każwali kollha li ħadu mill-inqas doża waħda (1) ta' mediċina tal-istudju double blind u li kellhom kejl tal-mikturizzjoni fid-djarju tal-linja bażi u mill-inqas djarju wieħed (1) tal-visti ta' wara l-linja bażi b'kejl tal-mikturizzjoni.

FAS-I: Sett ta' FAS, li wkoll kellhom mill-inqas episodju wieħed (1) ta' inkontinenza fid-djarju tal-linja bażi.

Attività żejda fid-detrusor newroġeniku f'pazjenti pedjatriċi

L-effikaċja tas-suspensjoni orali u l-pilloli mirabegron giet evalwata fi studju dwar it-titrazzjoni tad-doża, multiċentriku, ikkontrollat fil-linja bażi, open-label, u li dam għaddej 52 ġimgha għat-trattament ta' NDO f'pazjenti pedjatriċi. Il-pazjenti kellhom dijanjosi ta' NDO b'kontrazzjonijiet involontarji fid-detrusor b'żieda fil-pressjoni tad-detrusor akbar minn 15 cm H₂O u saritilhom kateterizzazzjoni intermittenti nadifa (CIC, clean intermittent catheterization). Il-pazjenti ≥ 35 kg irċewew pilloli u pazjenti < 35 kg (jew ≥ 35 kg iżda ma jistgħux jittolleraw il-pilloli) irċewew suspensjoni orali. Għall-pazjenti kollha, mirabegron ingħata mill-ħalq darba kuljum mal-ikel. Id-doża tal-bidu (PED25) kienet pillola ta' 25 mg jew suspensjoni orali ta' bejn 3-6 ml (skont il-piż tal-pazjent). Din id-doża kienet miżjuda għal PED50, pillola ta' 50 mg jew suspensjoni orali ta' bejn 6-11 ml (skont il-piż tal-ġisem). Il-perjodu tat-titrazzjoni tad-doża kien massimu ta' 8 ġimghat segwit minn perjodu ta' manutenzjoni tad-doża ta' mill-inqas 52 ġimgha.

Total ta' 86 pazjent b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena rċivew mirabegron. Minn dawn, 71 pazjent lestew it-trattament sa ġimgħa 24 u 70 lestew 52 ġimgħa ta' trattament. Total ta' 68 pazjent kellhom kejl urokinamiku validu għall-evalwazzjoni tal-effikaċja. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 39 raġel (45.3%) u 47 mara (54.7%). Id-doża ta' manutenzjoni ottimizata fi hdan din il-popolazzjoni ta' studju kienet tinkludi 94% tal-pazjenti bid-doża massima, u 6% tal-pazjenti bid-doża tal-bidu.

Il-kundizzjonijiet mediċi fl-isfond l-aktar komuni (f'aktar minn 10% tal-pazjenti kollha) relatati ma' NDO fi tfal u adolexxenti inkluzi fl-istudju kienu anomalija kongenitali tas-sistema nervuża ċentrali (54.5% u 48.4%, rispettivament), meningomyelocele (27.3% u 19.4%, rispettivament), u spina bifida (10.9% u 12.9%, rispettivament). Fl-adolexxenti, 12.9% kellhom korriment fis-sinsla tad-dahar.

Il-punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja kienet il-bidla mil-linja bażi fil-kapaċità ċistometrika massima (MCC - maximum cystometric capacity) wara 24 ġimgħa ta' trattament b'mirabegron. It-titjib fl-MCC kien osservat fil-gruppi kollha tal-pazjenti (ara Tabella 6).

Tabella 6: Punt ta' tmiem tal-effikaċja primarja f'pazjenti pedjatriċi b'NDO

Parametru	Tfal li jkollhom minn 3 snin sa < 12-il sena (N=43)* Medja (SD)	Adolexxenti li jkollhom minn 12 snin sa < 18-il sena (N=25)* Medja (SD)
Kapaċità ċistometrika massima (ml)		
Linja bażi	158.6 (94.5)	238.9 (99.1)
Ġimgħa 24	230.7 (129.1)	352.1 (125.2)
Bidla mil-linja bażi	72.0 (87.0)	113.2 (82.9)
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	(45.2, 98.8)	(78.9, 147.4)

* N huwa n-numru ta' pazjenti li ħadu mill-inqas doża waħda u pprovdew valuri validi għall-MCC fil-linja bażi u f'ġimgħa 24.

Il-punti ta' tmiem tal-effikaċja sekondarji kienu bidla mil-linja bażi fil-konformità tal-bużżieqa tal-awrina, in-numru ta' kontrazzjonijiet f'detrusor attiv iżżejjed, pressjoni fid-detrusor fit-tmiem tal-mili tal-bużżieqa tal-awrina, volum tal-bużżieqa tal-awrina qabel l-ewwel kontrazzjoni tad-detrusor, volum tal-awrina kkateterizzat għal kull jum, u n-numru ta' episodji ta' tnixxija għal kull jum wara 24 ġimgħa ta' trattament b'mirabegron (ara Tabella 7).

Tabella 7: Punti ta' tmiem tal-effikaċja sekondarja f'pazjenti pedjatriċi b'NDO

Parametru	Tfal li jkollhom minn 3 snin sa < 12-il sena (N=43)* Medja (SD)	Adolexxenti li jkollhom minn 12 snin sa < 18-il sena (N=25)* Medja (SD)
Konformità tal-bużżieqa tal-awrina (ml/cm H₂O)†		
Linja bażi	14.5 (50.7)	11.0 (10.0)
Ġimgħa 24	29.6 (52.8)	23.8 (15.3)
Bidla mil-linja bażi	14.6 (42.0)	13.5 (15.0)
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	(-0.3, 29.5)	(6.7, 20.4)
Numru ta' kontrazzjonijiet f'detrusor attiv iżżejjed (> 15 cm H₂O)†		
Linja bażi	3.0 (3.8)	2.0 (2.9)
Ġimgħa 24	1.0 (2.2)	1.4 (2.3)
Bidla mil-linja bażi	-1.8 (4.1)	-0.7 (3.8)
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	(-3.2, -0.4)	(-2.4, 0.9)
Pressjoni fid-detrusor (cm H₂O) it-tmiem tal-mili tal-bużżieqa tal-awrina†		
Linja bażi	42.2 (26.2)	38.6 (17.9)
Ġimgħa 24	25.6 (21.2)	27.8 (27.8)
Bidla mil-linja bażi	-18.1 (19.9)	-13.1 (19.9)
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	(-24.8, -11.3)	(-22.0, -4.3)

Parametru	Tfal li jkollhom minn 3 snin sa < 12-il sena (N=43)* Medja (SD)	Adolexxenti li jkollhom minn 12 snin sa < 18-il sena (N=25)* Medja (SD)
Konformità tal-bużżieqa tal-awrina (ml/cm H₂O)†		
Volum tal-bużżieqa tal-awrina qabel l-ewwel kontrazzjoni fid-detrusor (> 15 cm H₂O)†		
Linja bażi	115.8 (87.0)	185.2 (121.2)
Ġimgha 24	207.9 (97.8)	298.7 (144.4)
Bidla mil-linja bażi	93.1 (88.1)	121.3 (159.8)
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	(64.1, 122.1)	(53.8, 188.8)
Volum tal-awrina kkateterizzat massimu għal kull jum (ml)†		
Linja bażi	300.1 (105.7)	367.5 (119.0)
Ġimgha 24	345.9 (84.6)	449.9 (146.6)
Bidla mil-linja bażi	44.2 (98.3)	81.3 (117.7)
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	(13.2, 75.2)	(30.4, 132.3)
Numru ta' episodji ta' tnixxija għal kull jum†		
Linja bażi	3.2 (3.7)	1.8 (1.7)
Ġimgha 24	0.7 (1.2)	0.9 (1.2)
Bidla mil-linja bażi	-2.0 (3.2)	-1.0 (1.1)
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	(-3.2, -0.7)	(-1.5, -0.5)

* N huwa n-numru ta' pazjenti li ħadu mill-inqas doża waħda u pprovdew valuri validi għall-MCC fil-linja bażi u f' ġimgha 24.

† Numru ta' pazjenti (tfal/adolexxenti) b' data disponibbli kemm għal-linja bażi u kemm għal ġimgha 24; Konformità tal-bużżieqa tal-awrina: n=33/21; Numru ta' kontrazzjonijiet f' detrusor attiv iżżejjed: n=36/22; Pressjoni fid-detrusor fit-tmiem tal-mili tal-bużżieqa tal-awrina: n=36/22; Volum tal-bużżieqa tal-awrina qabel l-ewwel kontrazzjoni fid-detrusor: n=38/24; Volum tal-awrina kkateterizzat massimu għal kull jum: n=41/23; Numru ta' episodji ta' tnixxija għal kull jum: n=26/21.

Punti ta' tmiem tal-kwestjonarju rrapportati mill-pazjent jew mill-professjonista kliniku kienu jinkludu aċċettabbiltà, bidla mil-linja bażi fil-Kwestjonarju tal-Inkontinenza Pedjatrika (PIN-Q - Pediatric Incontinence Questionnaire), bidla mil-linja bażi fl-Impressjoni Globali tal-Pazjenti tal-Iskala ta' Severità (PGI-S - Patient Global Impression of Severity Scale), u Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Professjonista Kliniku (CGI-C - Clinician Global Impression of Change) (ara Tabella 8).

Tabella 8: Punti ta' tmiem tal-kwestjonarju rrapportati mill-pazjent jew mill-professjonista kliniku f' pazjenti pedjatriċi b'NDO

Parametru	Tfal li jkollhom minn 3 snin sa < 12-il sena (N=43)* Medja (SD)	Adolexxenti li jkollhom minn 12 snin sa < 18-il sena (N=25)* Medja (SD)
Punteġġ tal-Kwestjonarju tal-Inkontinenza Pedjatrika (PIN-Q)†		
Linja bażi	30.8 (15.7)	29.4 (14.6)
Ġimgha 24	30.6 (15.2)	25.2 (15.5)
Bidla mil-linja bażi	2.0 (10.5)	-4.9 (14.1)
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	(-2.4, 6.4)	(-11.3, 1.5)
Punteġġ tal-Impressjoni Globali tal-Pazjenti Totali tal-Iskala ta' Severità (PGI-S)†		
Linja bażi	2.2 (0.8)	2.3 (0.9)
Ġimgha 24	2.6 (0.8)	3.0 (0.7)
Bidla mil-linja bażi	0.3 (1.2)	0.6 (1.0)
Intervall tal-Kunfidenza ta' 95%	(-0.1, 0.8)	(0.1, 1.0)

Parametru	Tfal li jkollhom minn 3 snin sa < 12-il sena (N=43)* Medja (SD)	Adolexxenti li jkollhom minn 12 snin sa < 18-il sena (N=25)* Medja (SD)
Punteġġ tal-Kwestjonarju tal-Inkontinenza Pedjatrika (PIN-Q)†		
Impressjoni Globali tal-Bidla tal-Professjonisti Kliniċi Totali (CGI-C - Clinician Global Impression of Change) f'gimgha 24, N (%)†		
Titjib Notevoli Ħafna	6 (14.6%)	10 (41.7%)
Titjib Notevoli	24 (58.5%)	7 (29.2%)
Titjib Minimu	6 (14.6%)	5 (20.8%)
Ebda Bidla	4 (9.8%)	1 (4.2%)
Kemxejn Aktar għall-Agħar	1 (2.4%)	1 (4.2%)
Aktar għall-Agħar	0	0
Ħafna Aktar għall-Agħar	0	0

* N huwa n-numru ta' pazjenti li ħadu mill-inqas doża waħda u pprovdew valuri validi għall-MCC fil-linja bażi u f'gimgha 24.

† Numru ta' pazjenti (tfal/adolessenti) b'data disponibbli kemm għal-linja bażi u kemm għal gimgha 24. Punteġġ PIN-Q: n=24/21, Punteġġ PGI-S totali: n=25/22; CGI-C totali f'gimgha 24: n=41/24.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Betmiga granijiet li jerġu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali fis-sottogruppi kollha tal-popolazzjoni pedjatrika fit-"Trattament għall-bużżeġa tal-awrina attiva zżejjed u idjopatika" (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Pilloli

Adulti

Wara l-ġħoti orali ta' mirabegron f'voluntiera f'saħħithom, mirabegron jiġi assorbit u jilhaq l-oġhla konċentrazzjonijiet ta' plazma (C_{max}) f'madwar 3 jew 4 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta żdiedet minn 29% b'doża ta' 25 mg għal 35% b'doża ta' 50 mg. Il-medja ta' C_{max} u AUC żdiedet aktar mill-ammont proporzjonali għad-doża fil-medda tad-doża. Fil-popolazzjoni globali adulti ta' nisa u rġiel, l-irduppar tad-doża minn 50 mg għal 100 mg mirabegron immultiplika C_{max} u AUC_{tau} b'madwar 2.9 u 2.6, rispettivament, filwaqt li l-multiplikazzjoni tad-doża b'erba' darbiet minn 50 mg għal 200 mg mirabegron immultiplikat is- C_{max} u l- AUC_{tau} b'madwar 8.4 u 6.5. Konċentrazzjonijiet stabbli fi stat fiss jinkisbu fi żmien 7 ijiem b'doża mirabegron darba kuljum. Wara għoti darba kuljum, l-esponiment fil-plazma ta' mirabegron fi stat fiss jkun madwar id-doppju ta' dak innutat wara doża waħda.

Pilloli jew granijiet għal suspensjoni orali

Popolazzjoni pedjatrika

It- T_{max} medjan ta' mirabegron wara għoti orali ta' doża waħda ta' suspensjoni orali jew pilloli mirabegron f'pazjenti wara li jkunu kielu kien ta' 4-5 sigħat. L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bassret li t- T_{max} medjan tas-suspensjoni orali jew pilloli mirabegron fi stat fiss kien ta' 3-4 sigħat.

Il-bijodisponibilità tal-formulazzjoni tas-suspensjoni orali hija aktar baxxa minn dik tal-pillola. Il-proporzjon tal-esponiment medju tal-popolazzjoni (AUC_{tau}) tas-suspensjoni orali għall-pillola huwa madwar 45%.

Effett tal-ikel fuq l-assorbiment

Pilloli

Adulti

L-għoti ta' pillola ta' 50 mg flimkien ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham naqqset is- C_{max} u l-AUC ta' mirabegron b'45% u 17%, rispettivament. Ikla b'kontenut baxx ta' xaham naqqset is- C_{max} u l-AUC ta' mirabegron b'75% u 51%, rispettivament. Fl-istudji tal-fażi 3 fl-adulti, mirabegron ingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta u wera kemm sigurtà kif ukoll effikaċja. Għaldaqstant, mirabegron jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta bid-doża rakkomandata.

Pilloli jew granijiet għal suspensjoni orali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni bassar li l-pazjenti li kienu qed jirċievu mirabegron fl-istat wara l-ikel kellhom 44.7% ta' AUC_{tau} fi stat fiss b'mod relattiv għal doża ugwali mogħtija fl-istat sajjem. Dan il-valur kien konsistenti mar-riżultati ta' AUC_{inf} li deheru fl-istudji tal-effetti tal-ikel b'doża waħda għal mirabegron. Fl-istudju pedjatriku tal-fażi 3, mirabegron ingħata mal-ikel u wera kemm sigurtà kif ukoll effikaċja. Ir-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ huma bbażati fuq l-esponimenti mistennija fl-istat wara l-ikel. Għalhekk, f'pazjenti pedjatriċi, mirabegron għandu jittiehed mal-ikel fid-doża rakkomandata.

Distribuzzjoni

Pilloli

Adulti

Mirabegron jiġi distribwit b'mod estensiv. Il-volum tad-distribuzzjoni fi stat fiss (V_{ss}) huwa madwar 1 670 L. Mirabegron jintrabat (madwar 71%) mal-proteini tal-plażma tal-bniedem, u juri affinità moderata għal albumin u glikoproteina alpha-1 acid. Mirabegron jiddistribwixxi għal eritrociti. Koncentrazzjonijiet ta' eritrociti *in vitro* ta' ^{14}C -mirabegron kienu madwar id-doppju milli fil-plażma.

Pilloli jew granijiet għal suspensjoni orali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-volum tad-distribuzzjoni ta' mirabegron kien relattivament kbir u żdied b'żieda fil-piż tal-ġisem f'konformità ma' prinċipji allometriċi abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-età, is-sess u l-popolazzjoni pedjatrika ma kellhom l-ebda impatt fuq il-volum ta' distribuzzjoni wara li ġew ikkunsidrati d-differenzi potenzjali fil-piż tal-ġisem.

Bijotrasformazzjoni

Mirabegron jiġi metabolizzat b'mogħdijiet varji li jinvolvu d-dealkilazzjoni, l-ossidazzjoni, il-glukoronidazzjoni (diretta), u l-idrolosi amide. Mirabegron huwa l-komponent ewlieni li jiċċirkola wara doża waħda ta' ^{14}C -mirabegron. Kienu osservati żewġ metaboliti maġġuri fil-plażma tal-bniedem adulti; it-tnejn li huma glukuronidi tal-fażi 2 li jirrappreżentaw 16% u 11% tal-esponiment totali. Dawn il-metaboliti mhumiex attivi farmakoloġikament.

Abbażi ta' studji *in vitro*, huwa improbabbli li mirabegron jinibixxi l-metabolizmu ta' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin metabolizzati bl-enżimi ta' cytochrome P450 li ġejjin: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP2E1 għaliex mirabegron ma inibixxiex l-attività ta' dawn l-enżimi f'konċentrazzjonijiet klinikament rilevanti. Mirabegron ma induċiex CYP1A2 jew CYP3A. Huwa previst li mirabegron ma jikkawżax inibizzjoni klinikament rilevanti tat-trasport tal-mediċina medjat minn OCT.

Għalkemm studji *in vitro* jissuggerixxu li CYP2D6 u CYP3A4 għandhom rwol fil-metabolizmu ossidattiv ta' mirabegron, riżultati *in vivo* jindikaw li dawn l-isożimi għandhom rwol limitat fl-eliminazzjoni globali. Studji *in vitro* u *ex vivo* wrew l-involvement minn butyrylcholinesterase, UGT u possibbilment alcohol dehydrogenase (ADH) fil-metabolizmu ta' mirabegron, minbarra CYP3A4 u CYP2D6.

Polimorfiżmu ta' CYP2D6

F'individwi adulti f'saħħithom li huma ġenotipikament metabolizzaturi dgħajfa tas-substrati ta' CYP2D6 (użati bħala sostituti għall-inibizzjoni ta' CYP2D6), is- C_{max} u l-AUC_{inf} medji ta' doża waħda ta' 160 mg ta' formulazzjoni mirabegron IR kienu 14% u 19% oġġla milli f'metabolizzaturi estensivi, u dan jindika li l-polimorfiżmu ġenetiku ta' CYP2D6 għandu impatt minimu fuq l-esponiment medju tal-plażma għal mirabegron. Interazzjoni ta' mirabegron b'inibitur magħruf ta' CYP2D6 mhijiex mistennija u ma ġietx studjata. M'hemm bżonn ebda aġġustament tad-doża għal mirabegron meta jittiehed ma' inibituri ta' CYP2D6 jew f'pazjenti adulti li huma metabolizzaturi dgħajfa ta' CYP2D6.

Eliminazzjoni

Pilloli

Adulti

It-tneħħija totali mill-ġisem (CL_{tot}) tal-plażma hija ta' madwar 57 l/h. L-eliminazzjoni terminali tal-half-life (t_{1/2}) hija ta' madwar 50 siegħa. It-tneħħija renali (CL_R) hija ta' madwar 13 l/h, li tikkorrispondi għal kważi 25% ta' CL_{tot}. L-eliminazzjoni renali ta' mirabegron primarjament isseħħ permezz ta' tnixxija tubulari attiva flimkien ma' filtrazzjoni glomerulari. It-tneħħija urinarja ta' mirabegron mhux mibdul hija dipendenti fuq id-doża u tvarja bejn madwar 6.0% wara doża kuljum ta' 25 mg u 12.2% wara doża kuljum ta' 100 mg. Wara l-ġħoti ta' 160 mg ¹⁴C-mirabegron lil voluntiera adulti f'saħħithom, madwar 55% tar-radjutikketta ġew irkuprati fl-awrina u 34% fl-ippurgar. Mirabegron mhux mibdul ikkontribwixxa għal 45% tar-radjuattività fl-awrina, fatt li jindika l-preżenza ta' metaboliti. Mirabegron mhux mibdul ikkontribwixxa għall-maġġoranza tar-radjuattività fl-ippurgar.

Pilloli jew granijiet għal suspensjoni orali

Popolazzjoni pedjatrika

It-tneħħija ta' mirabegron kienet imbassra li tiżdied b'żieda fil-piż tal-ġisem f'konformità ma' prinċipji allometriċi abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Il-parametru tat-tneħħija apparenti kien affettwat b'mod sinifikanti bl-effetti tad-doża, tal-formulazzjoni, u tal-ikel fuq il-bijodisponibilità relattiva. Il-valuri tat-tneħħija apparenti kienu varjabbli ħafna iżda ġeneralment simili bejn it-tfal u l-adolexxenti, minkejja d-differenzi fil-piż tal-ġisem, minħabba dawn l-effetti fuq il-bijodisponibilità.

Età

Pilloli

Adulti

Is- C_{max} u l-AUC ta' mirabegron u l-metaboliti tiegħu wara diversi dożi orali f'voluntiera anzjani (≥ 65 sena) kienu simili għal dawk f'voluntiera iżgħar (18–45 sena).

Pilloli jew granijiet għal suspensjoni orali

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena, l-età ma gietx imbassra li għandha xi impatt fuq il-parametri farmakokinetiċi ewlenin ta' mirabegron wara li ġew ikkunsidrati d-differenzi fil-piż tal-ġisem. Il-mudelli li kienu jinkludu l-età ma rriżultawx f'titjib sinifikanti għall-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni pedjatrika, li jindika li l-inkluzjoni tal-piż tal-ġisem kienet biżżejjed biex tindirizza d-differenzi fil-farmakokinetika ta' mirabegron minhabba l-età.

Ġeneru

Pilloli

Adulti

Is- C_{max} u l-AUC huma madwar 40% sa 50% oghla fin-nisa milli fl-irġiel. Differenzi bejn il-ġeneru fis- C_{max} u l-AUC huma attribwiti għal differenzi fil-piż tal-ġisem u fil-bijodisponibbiltà.

Pilloli jew granijiet għal suspensjoni orali

Popolazzjoni pedjatrika

Il-ġeneru m'għandu l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' mirabegron fil-popolazzjoni pedjatrika minn 3 snin sa inqas minn 18-il sena.

Razza

Il-farmakokinetika ta' mirabegron fl-adulti mhijiex influwenzata mir-razza.

Indeboliment tal-kliewi

Wara għoti ta' doża waħda ta' 100 mg mirabegron f'voluntiera adulti b'indeboliment tal-kliewi hafif (eGFR-MDRD 60 sa 89 ml/min/1.73 m²), is- C_{max} u l-AUC medji ta' mirabegron żdiedu b'6% u 31% fir-rigward ta' voluntiera adulti b'funzjoni renali normali. F'voluntiera adulti b'indeboliment tal-kliewi moderat (eGFR-MDRD 30 sa 59 ml/min/1.73 m²), is- C_{max} u l-AUC żdiedu bi 23% u 66%, rispettivament. F'voluntiera adulti b'indeboliment tal-kliewi sever (eGFR-MDRD 15 sa 29 ml/min/1.73 m²), il-valuri medji tas- C_{max} u l-AUC żdiedu bi 92% u 118%, rispettivament. Mirabegron ma ġiex studjat f'pazjenti b' ESRD (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) jew pazjenti li jehtieġu l-emodjalisi.

Indeboliment tal-fwied

Wara għoti ta' doża waħda ta' 100 mg ta' mirabegron f'voluntiera adulti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh Klassi A), is- C_{max} u l-AUC medji ta' mirabegron żdiedu b'9% u 19% fir-rigward ta' voluntiera adulti b'funzjoni epatika normali. F'voluntiera adulti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh Klassi B), il-valuri medji tas- C_{max} u l-AUC kienu 175% u 65% oghla. Mirabegron ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji ta' qabel l-użu kliniku identifikaw organi fil-mira ta' tossiċità li huma konsistenti ma' osservazzjonijiet kliniċi. Żidiet momentarji fl-eżimi tal-fwied u tibdiliet fl-epatociti (nekrozi u nuqqas fil-partiċelli tal-glikogen) ġew osservati fil-firien, u ġie nnutat tnaqqis fil-livelli tal-leptin fil-plażma. Żieda fir-rata tal-qalb ġiet osservata fil-firien, fniek, klieb u xadini. Studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni u r-riskju ta' kanċer ma wrew ebda potenzjal ġenotossiku jew karċinoġeniku *in vivo*.

Mirabegron m'għandu l-ebda effett dixernibbli fuq il-livelli tal-ormoni gonadotropiċi jew tal-isterojdi tas-sess. Barra minn hekk, ma ġewx osservati effetti fuq il-fertilità f'dożi subletali (id-doża ekwivalenti għall-bniedem kienet 19-il darba oġġla mid-doża massima rrakkomandata għall-bnedmin (MHRD - maximum human recommended dose)). Is-sejbiet ewlenin fl-istudji ta' żvilupp embrijofetali fil-fniek kienu jinkludu malformazzjonijiet tal-qalb (aorta dilatata, kardjomegalija) f'esponimenti sistemiċi 36 darba oġġla minn dawk osservati fl-MHRD. Barra minn hekk, ġew osservati malformazzjonijiet tal-pulmun (nuqqas tal-lobu aċċessorju tal-pulmun) u żieda fit-telf ta' wara l-impjantazzjoni fil-fenek f'esponimenti sistemiċi 14-il darba oġġla minn dawk osservati fl-MHRD, filwaqt li fil-far ġew innutati effetti reversibbli fuq l-ossifikazzjoni (kustilji mxenglin, dewmien fl-ossifikazzjoni, tnaqqis fin-numru ta' sternebri, metakarpi jew metatarsi ossifikati) f'esponimenti sistemiċi 22 darba oġġla minn dawk osservati fl-MHRD. It-tossicità embrijofetali osservata seħħet f'dożi assoċjati mat-tossicità fl-omm. Il-malformazzjonijiet kardjovaskulari osservati fil-fenek kienu jidhru li huma medjati permezz tal-attivazzjoni tal-beta 1-adrenoceptor.

Il-profil tas-sigurtà globali li deher f'firien żgħar kien paragonabbli ma' dak osservat f'annimali adulti. Studji tas-sigurtà b'dożi ripetuti li saru f'firien żgħar ma wrew l-ebda effett fuq l-iżvilupp fiżiku jew il-maturazzjoni sesswali. L-għoti ta' mirabegron mill-ftim sal-maturazzjoni sesswali ma kellu l-ebda effett fuq l-abbiltà tat-tgħammir, il-fertilità jew l-iżvilupp embrijofetali. L-għoti ta' mirabegron żied il-lipolisi u l-konsum tal-ikel f'firien żgħar.

L-istudji farmakokinetiċi mwettqa b'mirabegron radjutikkettat urew li l-kompost prinċipali u/jew il-metaboliti tiegħu jitnehhew fil-halib tal-firien f'livelli li kienu madwar 1.7 darbiet oġġla mil-livelli tal-plażma 4 sigħat wara li ttiehed (ara sezzjoni 4.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium polystyrene sulfonate
Hydrochloric acid, dilwit
Xanthan gum
Hypromellose
Mannitol (E421)
Magnesium stearate
Acesulfame potassium
Methyl parahydroxybenzoate (E218)
Ethyl parahydroxybenzoate (E214)
Simethicone
Silica, colloidal hydrated

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Flixxun mhux miftuħ

3 snin

Wara r-rikostituzzjoni

Ahżen is-suspensjoni rikostitwita taħt temperatura ta' 25 °C għal sa 28 jum wara d-data li tkun ġiet ippreparata s-suspensjoni. Tagħmlux fil-frigġ jew friża.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen il-flixxun fil-borża ż-żgħira mhux miftuħa sabiex tilqa' mill-umdità sakemm isir il-ħin għar-rikostituzzjoni.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Hemm żewġ preżentazzjonijiet ta' Betmiga granijiet li jerġu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali u t-tnejn jiġu forniti bħala diversi komponenti għar-rikostituzzjoni. Preżentazzjoni waħda fiha:

- Fil-kartuna: borża żgħira, siringa tal-ħalq ta' 5 ml, adattur, u fuljett ta' tagħrif
- Fil-borża ż-żgħira: tazza għall-kejl, flixxun tal-polyethylene terephthalate (PET) tal-ambra (118 ml) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP), u dessikant

Il-preżentazzjoni l-oħra fiha:

- Fil-kartuna: borża żgħira, siringa tal-ħalq ta' 5 ml, adattur, u fuljett ta' tagħrif
- Fil-borża ż-żgħira: flixxun tal-polyethylene terephthalate (PET) tal-ambra (118 ml) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP), u dessikant

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

It-tazza għall-kejl għandha gradwazzjoni ta' 10 ml (massimu ta' 60 ml) u s-siringa tal-ħalq għandha gradwazzjoni ta' 0.1 ml u 0.5 ml (massimu ta' 5 ml).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Aħżen is-siringa tal-ħalq u l-adattur taht kundizzjonijiet nodfa u xotti u pproteġi mid-dawl tax-xemx u s-šhāna.

Uża t-tazza għall-kejl (jekk tkun ipprovduta) biex tikkostitwixxi mill-ġdid il-granijiet qabel l-għoti (ara hawn isfel għal istruzzjonijiet dwar ir-rikostituzzjoni). Wara r-rikostituzzjoni b'100 ml ta' ilma, is-suspensjoni orali ssir suspensjoni ta' lewn isfar li jagħti fil-kannella ċar.

Wara li l-granijiet ikunu ġew irrikostitwiti, ħawwad il-flixxun bis-saħħa għal minuta qabel kull użu. Is-siringa tal-ħalq ipprovduta ma' Betmiga granijiet li jerġu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali għandha tintuża mal-adattur biex tkejjel u tagħti d-doża korretta.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

1. Iftaħ il-kartuna u neħhi l-borża ż-żgħira, is-siringa, u l-adattur. Żomm il-flixxun fil-borża ż-żgħira mhux miftuħa sakemm isir il-ħin għar-rikostituzzjoni.
2. Meta tkun lest biex twettaq ir-rikostituzzjoni, iftaħ il-borża ż-żgħira u oħroġ il-flixxun u t-tazza għall-kejl.
3. Armi l-borża ż-żgħira u d-dessikant. Tiblax id-dessikant.
4. Taptap fuq il-parti ta' fuq tal-flixxun magħluq għal aktar minn darba biex tholl il-granuli.
5. Poġġi l-flixxun fuq wiċċ ċatt u neħhi l-għatu.
6. Kejjel total ta' 100 ml ta' ilma u ferrgħu fil-flixxun. Jekk tiġi pprovduta tazza għall-kejl, uża t-tazza għall-kejl biex l-ewwel tkejjel 50 ml ta' ilma u ferrgħu fil-flixxun. Erga' uża t-tazza biex tkejjel 50 ml ieħor ta' ilma u ferrgħu fil-flixxun.
7. Erga' poġġi l-għatu fuq il-flixxun. Minnufih ibda ħawwad bis-saħħa għal minuta, imbagħad ħallih joqgħod għal 10 sa 30 minuta. Erga' ħawwad bis-saħħa għal minuta.
8. Irrekordja 28 jum mid-data tar-rikostituzzjoni fuq it-tikketta tal-flixxun.
9. Poġġi l-flixxun fuq wiċċ ċatt u neħhi l-għatu.
10. Aghfas l-adattur sew fil-ghonq tal-flixxun.

11. Żgura li l-parti ta' fuq tal-adattur tkun parallel man-naħa ta' fuq ta' għonq il-flixxkun. L-adattur għandu jibqa' fl-għonq tal-flixxkun sat-tmiem tal-perjodu ta' ħajja tal-prodott fuq l-ixkaffa ta' 28 jum.
12. Erġa' poġġi l-għatu fuq il-flixxkun.

Kif tnaddaf is-siringa tal-ħalq

Wara l-użu, naddaf is-siringa tal-ħalq b'ilma fietel.

Is-siringa tal-ħalq tista' tintuża matul il-perjodu ta' żmien ta' 28 jum kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinfetaħ għall-ewwel darba (ara sezzjoni 6.3).

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali. Armi kwalunkwe prodott mediċinali li jifdal 28 jum wara r-rikostituzzjoni.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Diċembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Settembru 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA GHALL-FOLJI****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Betmiga 25 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 25 mg mirabegron

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
20 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
30 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
50 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
60 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
90 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
100 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
200 pillola li terġi l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pillola sħiħa. Tfarraħxiex.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/809/001	10 pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/002	20 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/003	30 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/004	60 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/005	90 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/006	200 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/015	50 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/016	100 pillola li terġi l-mediċina bil-mod

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA GHALL-FOLJI****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Betmiga 50 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 50 mg mirabegron

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
20 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
30 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
50 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
60 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
90 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
100 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
200 pillola li terġi l-mediċina bil-mod

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ibla' l-pillola sħiħa. Tfarraħxiex.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/809/008	10 pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/009	20 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/010	30 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/011	60 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/012	90 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/013	200 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/017	50 pillola li terġi l-mediċina bil-mod
EU/1/12/809/018	100 pillola li terġi l-mediċina bil-mod

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Betmiga 25 mg pilloli li jerġu l-medicina bil-mod
mirabegron

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 50 mg pilloli li jerġu l-mediċina bil-mod mirabegron

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 8 mg/ml granijiet li jerġu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Flixxun wiehed fih 830 mg ta' mirabegron.

Wara r-rikostituzzjoni, flixxun wiehed fih 105 ml tas-suspensjoni orali. Kull ml ta' suspensjoni orali fih 8 mg ta' mirabegron.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih (E214) u (E218).

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet li jerġu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali.

Flixxun wiehed fih 8.3 g ta' granijiet.

Flixxun wiehed u tazza waħda tal-kejl f'borża żgħira, siringa tal-ħalq ta' 5 ml, adattur wiehed. 105 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu orali wara r-rikostituzzjoni b'100 ml ta' ilma

Hawwad bis-saħħa għal minuta qabel kull użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblox id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Ahžen is-suspensjoni rikostitwita taht temperatura ta' 25 °C għal sa 28 jum wara-rikostituzzjoni.
Tagħmlux fil-frigġ jew friża.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen il-flixxun fil-borża ż-żgħira mhux miftuħa sabiex tilqa' mill-umdità sakemm isir il-hin għar-rikostituzzjoni.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-mediċina mhux użata wara 28 jum.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR LUŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

betmiga 8 mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu lidentifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' ĠEWWA

BORŻA ŻGHIRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Betmiga 8 mg/ml granijiet li jerġu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet li jerġu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali.
Flixxun wiehed
105 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Tiblax id-dessikant.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixxun f'borża mhux miftuħa sal-ħin tar-rikostituzzjoni.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR LUŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**FLIXKUN****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Betmiga 8 mg/ml granijiet li jerġu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali mirabegron

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Flixkun wiehed fih 830 mg ta' mirabegron.
Wara r-rikostituzzjoni, flixkun wiehed ikun fih 105 ml ta' suspensjoni orali. Kull ml ta' suspensjoni orali fih 8 mg ta' mirabegron.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ethyl parahydroxybenzoate (E214) u methyl parahydroxybenzoate (E218).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Granijiet li jerġu l-medicina bil-mod għal suspensjoni orali.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu orali wara r-rikostituzzjoni b'100 ml ta' ilma
Hawwad bis-saħħa għal minuta qabel kull użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(JIET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

Ahżen is-suspensjoni rikostitwita taħt temperatura ta' 25 °C għal sa 28 jum wara r-rikostituzzjoni.
Tagħmlux fil-frigġ jew friża.

Armi wara: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen il-flixkun fil-borża ż-żgħira mhux miftuħa sabiex tilqa' mill-umdità sakemm isir il-ħin għar-rikostituzzjoni.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Armi l-mediċina mhux użata wara 28 jum.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR LUŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Betmiga 25 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod

Betmiga 50 mg pilloli li jerhu l-mediċina bil-mod
mirabegron

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Betmiga u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Betmiga
3. Kif għandek tiehu Betmiga
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahžen Betmiga
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Betmiga u għalxiex jintuża

Betmiga fih is-sustanza attiva mirabegron. Huwa rilassant tal-muskolu tal-bużżieqa tal-awrina (l-hekk imsejjah beta 3-adrenoceptor agonist), li jnaqqas l-attività ta' bużżieqa tal-awrina attiva żżejjed u jikkura s-sintomi relatati u jnaqqas l-attività żejda tad-detrusor newroġeniku.

Betmiga jintuża biex jikkura s-sintomi ta' kundizzjoni msejha bużżieqa tal-awrina attiva żżejjed fl-adulti.

- Dawn is-sintomi jinkludu li: ikollok bżonn tiżvojta l-bużżieqa tal-awrina għal għarrieda (tisseejjah urġenza), ikollok bżonn tiżvojta l-bużżieqa tal-awrina aktar mis-soltu (tisseejjah żieda fil-frekwenza urinarja), ma tkunx kapaċi tikkontrolla meta tiżvojta l-bużżieqa tal-awrina (tisseejjah inkontinenza urġenti).
- jikkura kundizzjoni msejha attività żejda fid-detrusor newroġeniku fi tfal b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena. L-attività żejda tad-detrusor newroġeniku hija kundizzjoni fejn isehhu kontrazzjonijiet involontarji fil-bużżieqa tal-awrina minhabba kundizzjoni li tkun twelidt biha jew minhabba ħsara lin-nervituri, li jikkontrollaw il-bużżieqa tal-awrina. Jekk ma tiġix ittrattata, l-attività żejda fid-detrusor newroġeniku tista' twassal għall-ħsara lill-bużżieqa tal-awrina u/jew lill-kliewi tiegħek. Betmiga jintuża biex iżid l-ammont ta' awrina li l-bużżieqa tal-awrina tiegħek tista' żżomm u jnaqqas it-tnixxija tal-awrina.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Betmiga

Tihux Betmiga

- jekk inti allerġiku għal mirabegron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6);
- jekk għandek pressjoni tad-demmi għolja ħafna u mhux ikkontrollata.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Betmiga:

- jekk ikollok problemi biex tiżvojt l-bużżeja tal-awrina jew jew ikollok tnixxija dgħajfa ta' awrina jew jekk tiehu mediċini oħra għall-kura ta' bużżeja tal-awrina attiva żżejjed jew attività żejda tad-detrusor newroġeniku, bħal mediċini antikolinergici
- jekk għandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqaslek id-doża jew jgħidlek biex ma tihux Betmiga, speċjalment jekk tkun qed tiehu mediċini oħra bħal itraconazole, ketoconazole (infezzjonijiet fungali), ritonavir (HIV/AIDS) jew clarithromycin (infezzjonijiet batterjali). Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini li tiehu.
- jekk għandek anormalità tal-ECG (traċċar tal-qalb) magħrufa bħala titwil ta' QT jew jekk qed tiehu xi mediċina magħrufa li tikkawżaha bħal
 - o mediċini użati għar-ritmu anormali tal-qalb bħal quinidine, sotalol, procainamide, ibutilide, flecainide, dofetilide u amiodarone;
 - o mediċini użati għar-rinite allergika;
 - o mediċini antipsikotiċi (mediċini għall-mard mentali) bħal thioridazine, mesoridazine, haloperidol u chlorpromazine;
 - o antinfettivi bħal pentamidine, moxifloxacin, erythromycin u clarithromycin.

Betmiga jista' jgħolli l-pressjoni tad-demmi tiegħek jew jagħmillek il-pressjoni tad-demmi tiegħek aghar. jekk għandek storja ta' pressjoni għolja tad-demmi. Huwa rakkomandat li t-tabib tiegħek jiċċekkja l-pressjoni tad-demmi tiegħek waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena għall-kura ta' bużżeja tal-awrina attiva żżejjed għaliex is-sigurtà u l-effikaċja ta' Betmiga f'din il-popolazzjoni għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Betmiga m'għandux jintuża fi tfal taħt it-3 snin għall-kura ta' attività żejda tad-detrusor newroġeniku.

Mediċini oħra u Betmiga

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Betmiga jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħra, u mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif taħdem din il-mediċina.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk tuża thioridazine (mediċina għall-mard mentali), propafenone jew flecainide (mediċini għal ritmu anormali tal-qalb), imipramine jew desipramine (mediċini użati għad-depressjoni). Jista' jkun li dawn il-mediċini speċifiċi jkunju jehtiegu aġġustament tad-doża mit-tabib tiegħek.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tuża digoxin (mediċina għall-insuffiċjenza tal-qalb jew ritmu anormali tal-qalb). Il-livelli tad-demmi ta' din il-mediċina jistgħu jidher b'għajnejha. Jekk il-livell tad-demmi jaqbeż il-parametri, it-tabib tiegħek jista' jagġusta d-doża ta' digoxin.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tuża dabigatran etexilate (mediċina li tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' ostruzzjoni minn formazzjoni ta' embolu tad-demmi f'xi vena tal-moħħ jew tal-gisem f'pazjenti b'taħbit mhux normali ta' qalbek (fibrillazzjoni atrijali) u b'fatturi ta' riskju addizzjonali.). Jista' jkun li din il-mediċina tkun tehtiegu aġġustament tad-doża mit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija m'għandekx tiehu Betmiga.

Jekk qed tredda', itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. X'aktarx li din il-mediċina tgħaddi fil-halib tiegħek. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk għandekx tiehu Betmiga jew għandekx tredda'. M'għandekx tagħmel it-tnejn li huma.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'hemmx informazzjoni li tissuggerixxi li din il-medicina taffettwa l-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni.

3. Kif ghandek tiehu Betmiga

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek ta'certa ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Uzu fl-adulti b'buzzieqa tal-awrina attiva zzejjed

Id-doza rakkomandata hija pillola wahda ta' 50 mg mehuda mill-halq darba kuljum. Jekk ghandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied, jista' jkun li t-tabib tieghek ikollu bzonn inaqaslek id-doza ghal pillola wahda ta' 25 mg mehuda mill-halq darba kuljum. Ghandek tiehu din il-medicina ma' likwidi u tibla' l-pillola shiha. Tfarraxx u tomghodx il-pillola. Betmiga jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojti.

Uzu fit-tfal u fl-adolesxenti (eta' ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena) b'attivita' zejda fid-detrusor newrogeniku

Hu din il-medicina mill-halq darba kuljum. Ghandek tiehu din il-medicina ma' likwidi u tibla' l-pillola shiha. Tfarraxx u tomghodx il-pillola. Betmiga ghandu jittiehed mal-ikel. It-tabib tieghek se jghidlek x'inh i d-doza li ghandek tiehu inti jew it-tifel/tifla tieghek. It-tabib tieghek se jikkalkula d-doza korretta ghal pazjent skont il-piz tal-gisem tieghu jew taghha. Ghandek issegwi l-istruzzjonijiet taghhom b'attenzjoni.

Jekk tiehu Betmiga aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar pilloli milli kellek tiehu, jew jekk xi haddiehor bi zball jiehu l-pilloli tieghek, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew l-isptar tieghek biex tinghata parir immedjatament.

Is-sintomi ta' doza eccessiva jistghu jinkludu tahbit qawwi tal-qalb, zieda fir-rata tal-polz jew zieda fil-pressjoni tad-demm.

Jekk tinsa tiehu Betmiga

Jekk tinsa tiehu l-medicina tieghek, hu d-doza li tkun qbiżt malli tiftakar. Jekk ikun ghad jonqos inqas minn 6 sigħat qabel id-doza skedata li jmissek, aqbez id-doza u kompli hu l-medicina tieghek fil-hin tas-soltu.

M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu. Jekk taqbez diversi dozi, ghid lit-tabib tieghek u segwi l-parir li jagħtik.

Jekk tieqaf tiehu Betmiga

Twaqqafx il-kura b'Betmiga kmieni jekk ma tarax effetti immedjati. Jista' jkun li l-buzzieqa tal-awrina tieghek ikollha bzonn xi flit hin biex tadatta. Ghandek tkompli tiehu l-pilloli tieghek. Tiqafx tohodhom meta l-kondizzjoni tal-buzzieqa tal-awrina tieghek titjeb. It-twaqqif tal-kura jista' jwassal biex is-sintomi tal-buzzieqa tal-awrina attiva zzejjed jew tal-attivita' zejda fid-detrusor newrogeniku jerghghu jokkorru.

Tiqafx tiehu Betmiga minghajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tieghek, billi s-sintomi tal-buzzieqa tal-awrina attiva zzejjed, jew tal-attivita' zejda fid-detrusor newrogeniku, jistghu jerghghu jifacaw.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji jistghu jinkludu tahbit tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju). Dan huwa effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna), iżda jekk ikun hemm dan l-effett sekondarju, waqqaf il-medicina immedjatament u itlob parir mediku urgenti.

Jekk ikollok uġiġhat ta' ras, speċjalment uġiġhat ta' ras li jiġu f'daqqa, bħal emigranja (b'tektik regolari), għid lit-tabib tiegħek. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' pressjoni tad-demm għolja ħafna.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Infezzjoni tal-istrutturi li jgħorru l-awrina (infezzjonijiet tal-passaġġ urinarju)
- Uġiġ ta' ras
- Sturdament
- Żieda fit-tahbit tal-qalb (takikardija)
- Thossok imdardar (dardir)
- Stitikezza
- Dijarea

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

- Infezzjoni vaginali
- Infezzjoni tal-bużżieqa tal-awrina (ċistite)
- Thoss qalbek thabbat (palpitazzjonijiet)
- Problemi bir-ritmu ta' tahbit tal-qalb (fibrillazzjoni atrijali)
- Infezzjoni vaginali
- Indigestjoni (dispepsija)
- Infezzjoni tal-istonku (gastrite)
- Ħakk, raxx jew ħorriqija (urtikarja, raxx, raxx makulari, raxx papulari, ħakk)
- Nefha tal-ġogi
- Ħakk fil-vulva jew fil-vaġina (ħakk vulvovaginali)
- Żieda fil-pressjoni tad-demm
- Żieda fl-enżimi tal-fwied (GGT, AST u ALT).

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1 000)

- Nefha tal-kappell tal-ghajn (edema tal-kappell tal-ghajn)
- Nefha tax-xoffa (edema tax-xoffa)
- Infjammazzjoni tal-vini żgħar li prinċipalment taffettwa l-ġilda (vaskulite lewkoċitoklastika).
- Tbajja' vjola żgħar fuq il-ġilda (purpura)
- Nefha tas-saffi aktar profondi tal-ġilda ikkawżata minn fluwidu akkumulat, li jista' jaffettwa xi parti tal-ġisem inklużi l-wieċ, ilsien jew griżmejn u jista' jikkawża diffikultà fin-nifs (anġiodema)
- Ma tkunx tista' tbattal kompletament il-bużżieqa ta' l-awrina (żamma ta' l-awrina)

Rari ħafna (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10 000)

- Pressjoni tad-demm għolja b'mod sever (kriżi ta' pressjoni għolja)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- Insonja
- Konfużjoni

Betmiga jista' jżid iċ-ċans li ma tkunx tista' tiżvoġta l-bużżieqa tal-awrina jekk ikollok ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżieqa tal-awrina jew jekk qed tiehu medicini oħra għall-kura ta' bużżieqa tal-awrina attiva żzejjed. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ma tkunx tista' tiżvoġta l-bużżieqa tal-awrina.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament

permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżża f' Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Betmiga

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna jew il-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Betmiga

- Is-sustanza attiva hi mirabegron.
Pilloli Betmiga 25 mg li jerġu l-medicina bil-mod
Kull pillola fiha 25 mg mirabegron.
Pilloli Betmiga 50 mg li jerġu l-medicina bil-mod
Kull pillola fiha 50 mg mirabegron.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Qalba tal-pillola: Macrogols, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluene, magnesium stearate
Kisi b'rita: Hypromellose, macrogol, iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172) (il-pillola ta' 25 mg biss).

Kif jidher Betmiga u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Betmiga 25 mg miksijin b'rita u li jerġu l-medicina bil-mod huma pilloli ovali miksijin b'rita kannella, ibbozzati bil-logo tal-kumpanija u bi "325" fuq l-istess naħa.

Il-pilloli Betmiga 50 mg miksijin b'rita u li jerġu l-medicina bil-mod huma pilloli ovali miksijin b'rita safra, ibbozzati bil-logo tal-kumpanija u bi "355" fuq l-istess naħa.

Betmiga huwa disponibbli f'folja aluminju-aluminju f'pakketti ta' 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 jew 200 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha huma disponibbli fil-pajjiż tiegħek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

Manifattur

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Τηλ: +30 210 8189900

Sverige

Astellas Pharma AB

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: +371 67 619365

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Betmiga 8 mg/ml granijiet li jerhu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali mirabegron

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Betmiga u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Betmiga
3. Kif għandek tiehu Betmiga
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Betmiga
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Betmiga u għalxiex jintuża

Betmiga fih is-sustanza attiva mirabegron. Huwa rilassant tal-muskoli tal-bużżieqa tal-awrina (hekk imsejjah agonist tal-beta 3-adrenoreceptor), li jnaqqas l-attività żejda fid-detrusor newroġeniku.

Betmiga jintuża biex jitratta kundizzjoni msejja attività żejda fid-detrusor newroġeniku fi tfal b'età ta' 3 snin sa inqas minn 18-il sena. L-attività żejda fid-detrusor newroġeniku hija kundizzjoni fejn isehhu kontrazzjonijiet involontarji fil-bużżieqa tal-awrina minhabba kundizzjoni li tkun twelidt biha jew minhabba ħsara lin-nervituri, li jikkontrollaw il-bużżieqa tal-awrina. Jekk ma tigix ittrattata, l-attività żejda fid-detrusor newroġeniku tista' twassal għall-ħsara lill-bużżieqa tal-awrina u/jew lill-kliwi tiegħek. Betmiga jintuża biex iżid l-ammont ta' awrina li l-bużżieqa tal-awrina tiegħek tista' żżomm u jnaqqas it-tnixxija tal-awrina.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Betmiga

Tihux Betmiga:

- jekk inti allergiku għal mirabegron jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6);
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja ħafna u mhux ikkontrollata.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Betmiga :

- jekk ikollok problemi biex tiżvoġta l-bużżieqa tal-awrina jew ikollok tnixxija dgħajfa ta' awrina jew jekk tiehu mediċini oħra għat-trattament ta' attività żejda fid-detrusor newroġeniku, bħal mediċini antikolinergici.
- għandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqaslek id-doża jew jgħidlek biex ma tihux Betmiga, speċjalment jekk tkun qed tiehu mediċini oħra bħal itraconazole, ketoconazole (infezzjonijiet fungali), ritonavir (HIV/AIDS) jew clarithromycin (infezzjonijiet batterjali). Għid lit-tabib tiegħek dwar il-mediċini li tiehu.
- jekk għandek anormalità tal-ECG (traċċar tal-qalb) magħrufa bħala titwil ta' QT jew jekk qed tiehu xi mediċina magħrufa li tikkawżaha bħal:
 - o mediċini użati għar-ritmu anormali tal-qalb bħal quinidine, sotalol, procainamide, ibutilide, flecainide, dofetilide, u amiodarone;
 - o mediċini użati għar-rinite allergika;
 - o mediċini antipsikotiċi (mediċini għall-mard mentali) bħal thioridazine, mesoridazine, haloperidol u chlorpromazine;
 - o antinfettivi bħal pentamidine, moxifloxacin, erythromycin u clarithromycin.

Betmiga jista' jgħolli l-pressjoni tad-demmi tiegħek jew jagħmillek il-pressjoni tad-demmi tiegħek aghar jekk għandek storja ta' pressjoni għolja tad-demmi. Huwa rakkomandat li t-tabib tiegħek jiċċekkja l-pressjoni tad-demmi tiegħek waqt li tkun qed tiehu din il-mediċina.

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena għat-trattament ta' bużżieqa tal-awrina attiva żzejjed għaliex is-sigurtà u l-effikaċja ta' Betmiga f'dan il-grupp ta' età għadhom ma ġewx determinati.

Betmiga m'għandux jintuża fi tfal taħt it-3 snin għat-trattament ta' attività żejda fid-detrusor newroġeniku.

Mediċini oħra u Betmiga

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Betmiga jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu mediċini oħra, u mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif taħdem din il-mediċina.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk tuża thioridazine (mediċina għall-mard mentali), propafenone jew flecainide (mediċini għal ritmu anormali tal-qalb), imipramine jew desipramine (mediċini użati għad-depressjoni). Jista' jkun li dawn il-mediċini speċifiċi jkunu jeħtieġu aġġustament tad-doża mit-tabib tiegħek.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tuża digoxin (mediċina għall-insuffiċjenza tal-qalb jew ritmu anormali tal-qalb). Il-livelli fid-demmi ta' din il-mediċina jitkejlu mit-tabib tiegħek. Jekk il-livell fid-demmi jaqbeż il-parametri, it-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża ta' digoxin.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tuża dabigatran etexilate (mediċina li tintuża biex tnaqqas ir-riskju ta' ostruzzjoni minn formazzjoni ta' embolu tad-demmi f'xi vena tal-moħħ jew tal-ġisem f'pazjenti b'taħbit mhux normali tal-qalb (fibrillazzjoni atriġali) u b'fatturi ta' riskju addizzjonali). Jista' jkun li din il-mediċina tkun teħtieġ aġġustament tad-doża mit-tabib tiegħek.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, m'għandekx tiehu Betmiga.

Jekk qed tredda', itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. X'aktarx li din il-mediċina tghaddi fil-halib tas-sider tiegħek. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu jekk għandekx tiehu Betmiga jew għandekx tredda'. M'għandekx tagħmel it-tnejn li huma.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'hemmx informazzjoni li tissuggerixxi li din il-mediċina taffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Betmiga fih ethyl parahydroxybenzoate (E214), methyl parahydroxybenzoate (E218), u sodium

Jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi (li jistgħu jittardjaw).

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 10 ml ta' suspensjoni orali, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Betmiga

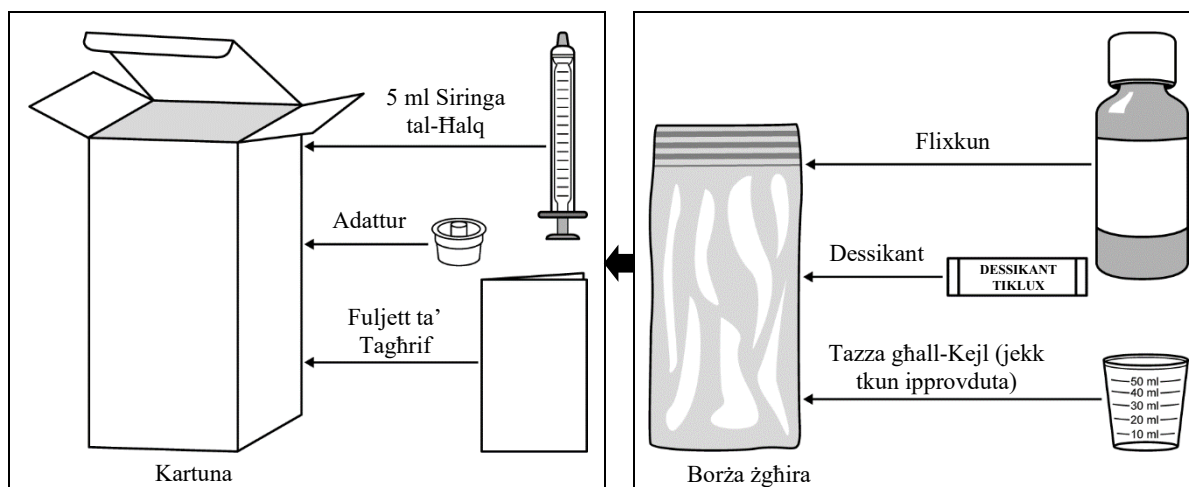
Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ħu din il-mediċina mill-ħalq darba kuljum. Betmiga għandu jittiehed mal-ikel. It-tabib tiegħek se jgħidlek x'inh i d-doża li għandek tiehu inti jew it-tifel/tifla tiegħek. It-tabib tiegħek se jikkalkula d-doża korretta għal pazjent skont il-piż tal-ġisem tiegħu jew tagħha. Għandek issegwi l-istruzzjonijiet tagħhom b'attenzjoni.

Kif tiehu Betmiga bl-użu ta' siringa tal-ħalq

Ir-rikostituzzjoni għandha ssir minn spiżjar hlief f'sitwazzjonijiet fejn l-ispiżjara ma jkunux jistgħu jagħmlu dan. Għal sitwazzjonijiet fejn l-ispiżjara ma jkunux jistgħu jwettqu r-rikostituzzjoni, uża t-tazza tal-kejl li hija pprovduta biex tkejjel il-volum tal-ilma użat għar-rikostituzzjoni.

Uża s-siringa tal-ħalq u l-adattur ipprovduti ma' Betmiga granijiet li jerħu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali biex tkejjel id-doża korretta. Jekk jeħtieġ li tiehu doża akbar minn 5 ml kuljum, allura jkollok b'żonn tuża s-siringa tal-ħalq darbtejn biex tagħti l-ammont totali ta' kull doża. Lahlaħ il-ponta ta' barra tas-siringa tal-ħalq b'ilma fietel qabel l-użu mill-ġdid. L-oġġetti li jinsabu fl-ippakkjar qegħdin imnizzlin hawn isfel:

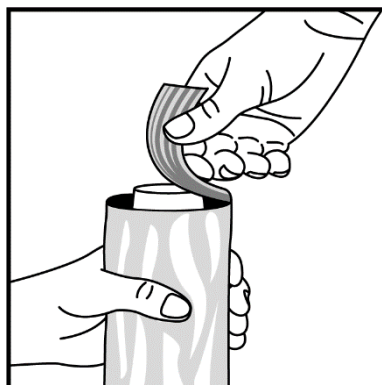


Nota: Tazza għall-kejl (jekk tkun ipprovduta), flixkun, u dessikant huma inklużi fil-borża ż-żgħira. Il-borża ż-żgħira hija inkluża fil-kartuna flimkien mas-siringa tal-ħalq, l-adattur, u l-fuljett ta' tagħrif.

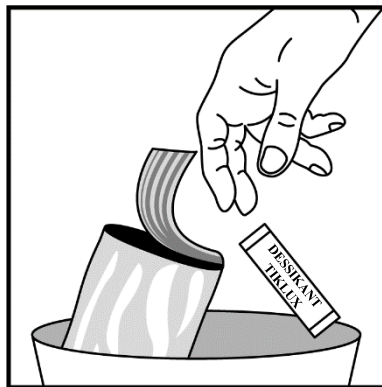
Preparazzjoni għall-ewwel użu ta' flixxun ta' Betmiga granijiet li jerhu l-mediċina bil-mod għal suspensjoni orali (b'tazza għall-kejl)

Nota: Jekk spiżjar ikun diġà wettaq ir-rikostituzzjoni, jekk jogħġbok aqbez din is-sezzjoni u pproċedi għas-sezzjoni (Qabel kull għoti mill-ħalq) hawn taħt.

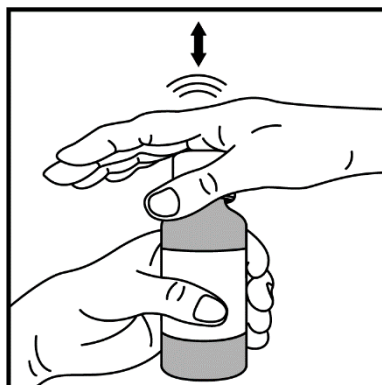
- Iftaħ il-kartuna u nehhi l-borża ż-żgħira, is-siringa, u l-adattur.
 - Żomm il-flixxun fil-borża ż-żgħira mhux miftuħa sakemm isir il-ħin għar-rikostituzzjoni.
 - Iftaħ il-borża ż-żgħira u nehhi l-flixxun u t-tazza għall-kejl.



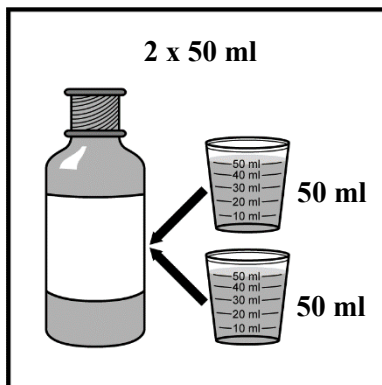
- Armi l-borża ż-żgħira u d-dessikant. Tiblax id-dessikant.

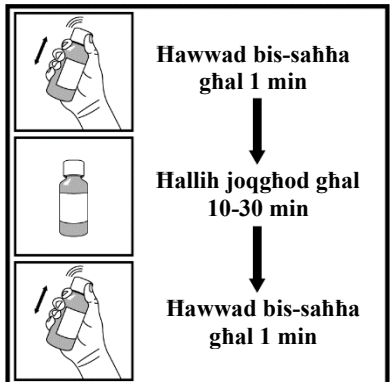
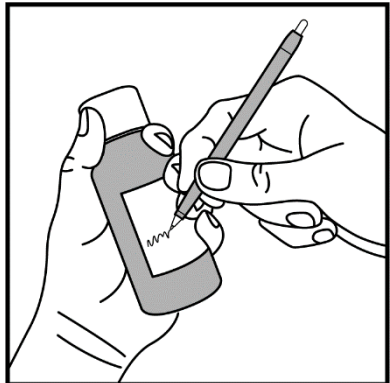
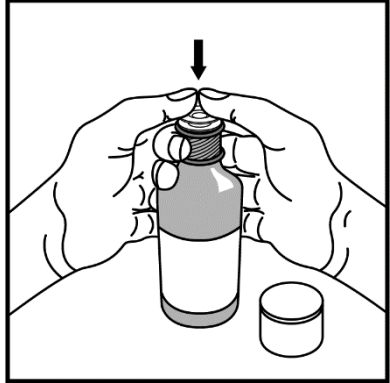


- Taptap fuq il-parti ta' fuq tal-flixxun magħluq għal aktar minn darba biex tholl il-granijiet.
 - Poġġi l-flixxun fuq wiċċ ċatt u nehhi l-ghatu.



- Uża t-tazza għall-kejl biex tkejjel 50 ml ta' ilma u tferrgħu fil-flixxun.
 - Erga' uża t-tazza biex tkejjel 50 ml iehor ta' ilma u tferrgħu fil-flixxun sabiex ikun għe miżjud total ta' 100 ml ta' ilma.



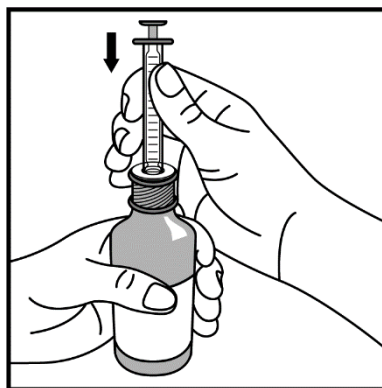
5. • Erga' poġġi l-ġhatu fuq il-flixxkun. • Minnufih ibda hawwad bis-saħħa għal minuta, imbagħad hallih joqġhod għal 10 sa 30 minuta. • Erga' hawwad bis-saħħa għal minuta.	 Hawwad bis-saħħa għal 1 min ↓ Hallih joqġhod għal 10-30 min ↓ Hawwad bis-saħħa għal 1 min
6. • Irrekordja 28 jum mid-data tar-rikostituzzjoni fuq it-tikketta tal-flixxkun.	
7. • Poġġi l-flixxkun fuq wiċċ ċatt u nehhi l-ġhatu. • Aghfas l-adattur sew fil-ġhonq tal-flixxkun. • Żgura li l-parti ta' fuq tal-adattur tkun parallel man-naħa ta' fuq ta' ġhonq il-flixxkun. L-adattur għandu jibqa' fl-ġhonq tal-flixxkun sat-tmiem tal-perjodu ta' hajja tal-prodott fuq l-ixkaffa ta' 28 jum. • Erga' poġġi l-ġhatu fuq il-flixxkun.	

Qabel kull għoti mill-halq

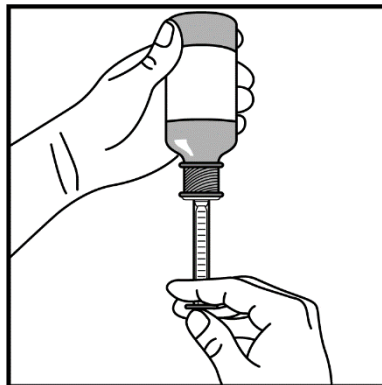
Nota: Hawwad il-flixxkun bis-saħħa għal minuta kuljum sabiex tiżgura li l-granijiet jkunu sospiżi.

1. • Hawwad il-flixxkun bis-saħħa għal minuta. • Hallih joqġhod sakemm ir-ragħwa fil-wiċċ tas-suspensjoni tkun telqet (madwar 1 sa 2 minuti).	
---	--

- 2.
- Nehhi l-ghatu tal-flixxun.
 - Dahhal il-ponta tas-siringa tal-halq fil-ftuh ċentrali tal-adattur tal-flixxun sakemm ikun imdahhal sew f'postu.
 - Tigbidx il-plaġer tas-siringa lura.

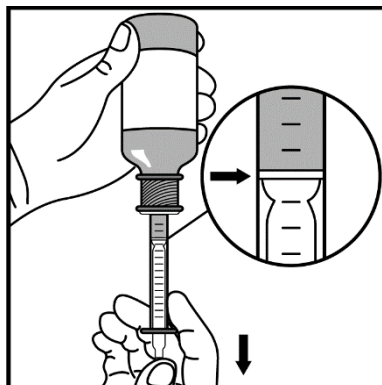


- 3.
- Bil-mod aqleb il-flixxun u s-siringa rashom 'l isfel.

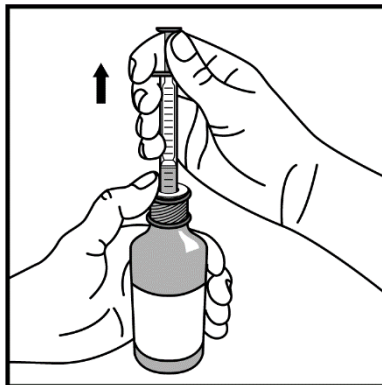


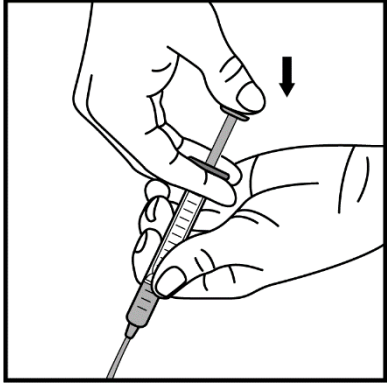
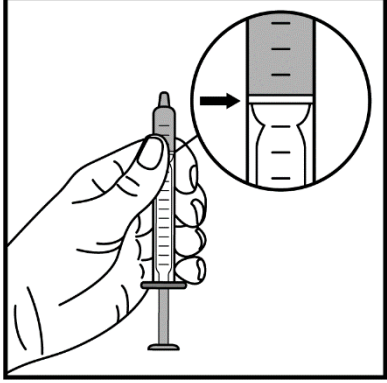
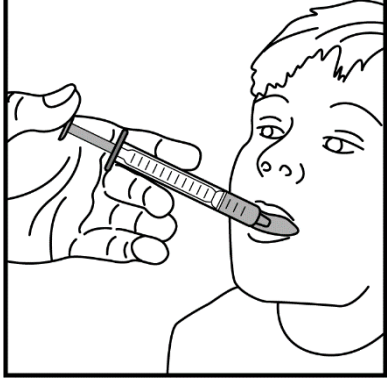
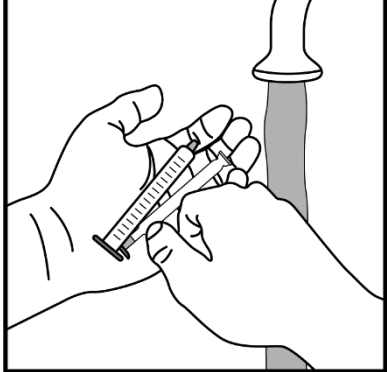
- 4.
- Iġbed lura l-plaġer tas-siringa bil-mod biex tiġbed l-ammont ordnat mit-tabib tiegħek mill-flixxun rasu 'l isfel. Il-mediċina trid tittiehed fi żmien siegħa minn mindu tkun giet ittrasferita fis-siringa.
 - Jekk it-tabib tiegħek ikun ordnalek aktar minn 5 ml, is-siringa jehtieg li tintuża darbtejn.

Pereżempju, jekk id-doża hija ta' 8 ml, l-ewwel iġbed 5 ml u aġhti l-mediċina, imbagħad iġbed 3 ml u erga' aġhti l-mediċina.



- 5.
- Halli s-siringa f'postha u dawwar il-flixxun f'pożizzjoni vertikali, filwaqt li tiżgura li l-plaġer tas-siringa ma jiċċaqlaqx.
 - Nehhi s-siringa bil-mod minn ġol-adattur.
 - Wara li tlesti d-dożaġġ, aghlaq il-flixxun bl-ghatu.



6. • Neħhi l-eċċess li jifdal jekk bi żball tkun ingibdet wisq mediċina.	
7. • Ikkonferma li ġie mkejje l-ammont korrett.	
8. • Poġġi s-siringa fil-halq u bil-mod imbotta l-plaġer 'l isfel sabiex tagħti l-mediċina.	
9. • Żarma s-siringa u laħlaħha b' ilma fietel. • Halli biżżejjed ħin biex tinxef sabiex tkun tista' terġa' tintuża mill-ġdid.	

Din il-mediċina m'għandhiex tithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

Jekk tiehu Betmiga aktar milli suppost

Jekk ħadt hafna Betmiga, jew jekk xi haddiehor aċċidentalment ħa Betmiga, minnufih ikkuntattja lit-tabib tiegħek, lill-ispiżjar tiegħek jew lill-isptar għal parir.

Is-sintomi ta' doża eċċessiva jistgħu jinkludu taħbit qawwi tal-qalb, żieda fir-rata tal-polz jew żieda fil-pessjoni tad-demm.

Jekk tinsa tiehu Betmiga

Jekk tinsa tiehu l-mediċina tiegħek, hu d-doża li tkun insejt tiehu sakemm ma jkunux għaddew aktar minn 12-il siegħa mid-doża maqbuża. Jekk ikunu għaddew aktar minn 12-il siegħa, aqbez id-doża u kompli hu l-mediċina tiegħek fil-ħin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Jekk taqbez diversi doži, għid lit-tabib tiegħek u segwi l-parir li jagħtik.

Jekk tieqaf tiehu Betmiga

Twaqqafx it-trattament b'Betmiga jekk ma tarax effetti immedjati. Jista' jkun li l-bużżeġa tal-awrina tiegħek ikollha bżonn xi ftit hin biex tadatta. Għandek tkompli tiehu l-mediċina tiegħek. Tiqafx tiehu l-mediċina meta l-kundizzjoni tal-bużżeġa tal-awrina titjeb. It-twaqqif tat-trattament jista' jwassal biex terġa' titfaċċa l-attività żejda fid-detrusor newroġeniku.

Tiqafx tiehu Betmiga mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek, għax l-attività żejda fid-detrusor newroġeniku tista' terġa' titfaċċa.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-aktar effetti sekondarji serji jistgħu jinkludu taħbit tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni tal-atriju). Dan huwa effett sekondarju mhux komuni (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna), iżda **jekk ikun hemm dan l-effett sekondarju, waqqaf il-mediċina immedjatament u itlob parir mediku urġenti.**

Jekk ikollok uġiġh ta' ras, speċjalment uġiġh ta' ras li jiġi f'daqqa, bħal emigranja (b'tektik regolari), għid lit-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' pressjoni tad-demm għolja ħafna.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Infezzjoni tal-istrutturi li jgħorru l-awrina (infezzjoni tal-passaġġ tal-awrina)
- Uġiġh ta' ras
- Sturdament
- Żieda fit-taħbit tal-qalb (takikardija)
- Thossok imdardar (nawsja)
- Stitikezza
- Dijarea

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- Infezzjoni vaġinali
- Infezzjoni tal-bużżeġa tal-awrina (ċistite)
- Thoss qalbek thaġġat (palpitazzjonijiet)
- Problemi bir-ritmu tal-qalb (fibrillazzjoni atriġali)
- Indigestjoni (dispepsja)
- Infezzjoni tal-istonku (gastrite)
- Ħakk, raxx jew ħorriqja (urtikarja, raxx, raxx makulari, raxx papulari, ħakk)

- Nefha tal-gogi
- Hakk fil-vulva jew fil-vaġina (hakk vulvovaginali)
- Zieda fil-pressjoni tad-demm
- Zieda fl-enżimi tal-fwied (GGT, AST u ALT)

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000)

- Nefha tal-kappell tal-ġhajn (edema tal-kappell tal-ġhajn)
- Nefha tax-xoffa (edema tax-xoffa)
- Infjammazzjoni tal-vini żgħar li prinċipalment taffettwa l-ġilda (vaskulite lewkoċitoklastika)
- Tbjaja' vjola żgħar fuq il-ġilda (purpura)
- Nefha tas-saffi aktar profondi tal-ġilda ikkawżata minn fluwidu akkumulat, li jista' jaffettwa xi parti tal-ġisem inklużi l-wieċ, ilsien jew griżmejn u jista' jikkawża diffikultà fin-nifs (anġiodema)
- Ma tkunx tista' tbattal kompletament il-bużżeġa tal-awrina (żamma tal-awrina)

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000)

- Pressjoni tad-demm għolja b'mod sever (kriżi ta' pressjoni għolja)

Mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- Insomnja
- Konfużjoni

Betmiga jista' jżid iċ-ċans li ma tkunx tista' tiżvoġta l-bużżeġa tal-awrina jekk ikollok ostruzzjoni tal-iżbokk tal-bużżeġa tal-awrina jew jekk qed tiehu mediċini oħra għat-trattament ta' bużżeġa tal-awrina attiva żzejjed. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk ma tkunx tista' tiżvoġta l-bużżeġa tal-awrina.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Betmiga

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il- kartuna, borża żgħira, jew flixxun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen il-flixxun fil-borża ż-żgħira mhux miftuħa sabiex tilqa' mill-umdità sakemm isir il-ħin għar-rikostituzzjoni.

Aħżen is-siringa tal-ħalq taħt kundizzjonijiet nodfa u xotti u pproteġi mid-dawl tax-xemx u s-šhana.

Aħżen is-suspensjoni rikostitwita taħt temperatura ta' 25 °C għal sa 28 jum wara d-data li tkun ġiet ippreparata s-suspensjoni. Tagħmlux fil-frigġ jew friża. Armi kwalunkwe mediċina li jifdal 28 jum wara r-rikostituzzjoni.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Betmiga

- Is-sustanza attiva hi mirabegron. Flixxun wiehed ta' granijiet li jerhu l-medicina bil-mod ghal suspensjoni orali fih 830 mg ta' mirabegron. Wara r-rikostituzzjoni, flixxun wiehed ikun fih 105 ml ta' suspensjoni orali. Kull ml ta' suspensjoni orali fih 8 mg ta' mirabegron.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra humamethyl parahydroxybenzoate (E218); ethyl parahydroxybenzoate (E214); sodium polystyrene sulfonate; hydrochloric acid, dilwit; xanthan gum; hypromellose; mannitol (E421); magnesium stearate; acesulfame potassium; simethicone; silica, colloidal hydrated. Ara sezzjoni 2 "Betmiga fih ethyl parahydroxybenzoate (E214), methyl parahydroxybenzoate (E218), u sodium".

Kif jidher Betmiga u l-kontenut tal-pakkett

Betmiga granijiet li jerhu l-medicina bil-mod ghal suspensjoni orali huma granijiet bojod li jagħtu fl-isfar. Wara r-rikostituzzjoni, is-suspensjoni orali ssir suspensjoni ta' lewn isfar li jagħti fil-kannella ċar.

Hemm żewġ preżentazzjonijiet ta' Betmiga granijiet li jerhu l-medicina bil-mod ghal suspensjoni orali, u t-tnejn jiġu forniti bħala diversi komponenti għar-rikostituzzjoni. Preżentazzjoni waħda fiha:

- Fil-kartuna: borża żgħira, siringa tal-halq ta' 5 ml, adattur, u fuljett ta' tagħrif
- Fil-borża ż-żgħira: tazza għall-kejl, flixxun tal-polyethylene terephthalate (PET) tal-ambra (118 ml) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP), u dessikant

Il-preżentazzjoni l-oħra fiha:

- Fil-kartuna: borża żgħira, siringa tal-halq ta' 5 ml, adattur, u fuljett ta' tagħrif
- Fil-borża ż-żgħira: flixxun tal-polyethylene terephthalate (PET) tal-ambra (118 ml) b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP), u dessikant

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
L-Olanda

Manifattur

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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 hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.