

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване:

Всяка таблетка съдържа 25 mg мирабегрон (mirabegron).

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване:

Всяка таблетка съдържа 50 mg мирабегрон (mirabegron).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

Betmiga 25 mg таблетки:

Овални, кафяви таблетки с вдлъбнато релефно означение на логото на компанията и “325” от същата страна.

Betmiga 50 mg таблетки:

Овални, жълти таблетки с вдлъбнато релефно означение на логото на компанията и “355” от същата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Свърхактивен пикочен мехур при възрастни

Betmiga таблетки с удължено освобождаване са показани за симптоматично лечение на неотложност, повишена честота на уриниране и/или инконтиненция при неотложност, които може да настъпят при възрастни пациенти със синдром на свърхактивен пикочен мехур (СПМ).

Неврогенна свърхактивност на детрузора при педиатрична популация

Betmiga таблетки с удължено освобождаване са показани за лечение на неврогенна свърхактивност на детрузора (Neurogenic detrusor overactivity, NDO) при педиатрични пациенти на възраст от 3 до под 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Свърхактивен пикочен мехур

Възрастни (включително пациенти в старческа възраст)

Препоръчителната доза е 50 mg веднъж дневно.

Неврогенна свърхактивност на детрузора при педиатрична популация

При педиатрични пациенти на възраст от 3 до под 18 години с NDO може да се прилагат Betmiga таблетки с удължено освобождаване или Betmiga гранули за перорална суспензия с

удължено освобождаване въз основа на телесното тегло на пациента. Таблетките с удължено освобождаване могат да се прилагат на пациенти с тегло 35 kg или повече, а гранулите за перорална суспензия с удължено освобождаване се препоръчват при пациенти под 35 kg. Пациенти, при които е прилагана доза от 6 ml перорална суспензия могат да преминат към доза 25 mg таблетки, а пациенти, при които е прилагана доза от 10 ml перорална суспензия могат да преминат към доза 50 mg таблетки.

Препоръчителната начална доза Vetmiga таблетки с удължено освобождаване е 25 mg веднъж дневно с храна. Ако е необходимо, след 4 до 8 седмици дозата може да бъде увеличена до максимум 50 mg веднъж дневно с храна. При дългосрочно лечение пациентите трябва да бъдат периодично оценявани за необходимостта от продължаване на лечението и за потенциална корекция на дозата, поне веднъж годишно или по-често, ако е показано.

Пропусната доза

Пациентите трябва да бъдат обучени да приемат всяка пропусната доза, освен ако не са изминали повече от 12 часа от пропускането на дозата. Ако са изминали повече от 12 часа, пропуснатата доза може да не се приеме, а следващата доза трябва да бъде приета в обичайното време.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Vetmiga не е проучван при пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD) (изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m²), при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа, или при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) и затова той не се препоръчва за употреба при тези популации пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2)

Следната таблица дава препоръки за прилагане веднъж дневно при възрастни пациенти със СПМ с бъбречно или чернодробно увреждане (вж. точки 4.4, 4.5 и 5.2).

Таблица 1: Препоръки за прилагане веднъж дневно при възрастни пациенти със СПМ с бъбречно или чернодробно увреждане

Параметър	Класификация	Доза (mg)
Бъбречно увреждане ⁽¹⁾	Леко/умерено*	50
	Тежко**	25
	ESRD	Не се препоръчва
Чернодробно увреждане ⁽²⁾	Леко*	50
	Умерено**	25
	Тежко	Не се препоръчва

1. Леко/умерено: eGFR 30 до 89 ml/min/1,73 m²; тежко: eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

2. Леко: Child-Pugh клас A; умерено: Child-Pugh клас B; тежко: Child-Pugh клас C.

* При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане или леко чернодробно увреждане, които приемат съпътстващо мощни СYP3A инхибитори, препоръчителната доза е не по-висока от 25 mg.

** Не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане или умерено чернодробно увреждане, които приемат съпътстващо мощни СYP3A инхибитори.

Следващата таблица дава препоръки за прилагане веднъж дневно при педиатрични пациенти с NDO на възраст от 3 до под 18 години с бъбречно или чернодробно увреждане, с тегло 35 kg или повече (вж. точки 4.4 и 5.2).

Таблица 2: Препоръки за прилагане веднъж дневно при педиатрични пациенти с NDO на възраст от 3 до под 18 години с бъбречно или чернодробно увреждане, с тегло 35 kg или повече

Параметър	Класификация	Начална доза (mg)	Максимална доза (mg)
Бъбречно увреждане ⁽¹⁾	Леко/умерено*	25	50
	Тежко**	25	25
	Терминално бъбречно заболяване (ESRD)	Не се препоръчва	
Чернодробно увреждане ⁽²⁾	Леко*	25	50
	Умерено**	25	25
	Тежко	Не се препоръчва	

1. Леко/умерено: eGFR 30 до 89 ml/min/1,73 m²; тежко: eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR <15 ml/min/1,73 m². Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

2. Леко: Child-Pugh клас А; умерено: Child-Pugh клас В; тежко: Child-Pugh клас С.

* При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане или леко чернодробно увреждане, които приемат съпътстващо мощни СYP3А инхибитори, препоръчителната доза е не по-висока от началната доза.

** Не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане или умерено чернодробно увреждане, които приемат съпътстващо мощни СYP3А инхибитори.

Пол

Не се налага корекция на дозата в зависимост от пола.

Педиатрична популация

Свърхактивен тикочен мехур

Безопасността и ефикасността на мирабегрон при деца под 18-годишна възраст със СПМ не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръка за дозировката не може да бъде дадена.

Неврогенна свърхактивност на детрузора

Безопасността и ефикасността на мирабегрон при деца под 3-годишна възраст все още не са установени.

Начин на приложение

Свърхактивен тикочен мехур при възрастни

Таблетката трябва да се приема с течност, да се поглъща цяла и да не се дъвче, разделя или натрошава. Може да се приема със или без храна.

Неврогенна свърхактивност на детрузора при педиатрична популация

Таблетката трябва да се приема с течност, да се поглъща цяла и да не се дъвче, разделя или натрошава. Трябва да се приема с храна.

4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

- Тежка неконтролирана хипертония, когато систолното кръвно налягане е ≥ 180 mm Hg и/или диастолното кръвно налягане е ≥ 110 mm Hg.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Betmiga не е проучван при пациенти с ESRD (eGFR <15 ml/min/1,73 m²) или при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа, и затова не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²) данните са ограничени; при тази популация се препоръчва доза от 25 mg веднъж дневно въз основа на фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²), получаващи съпътстващо мощни инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Betmiga не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) и затова не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B), получаващи съпътстващо мощни инхибитори на CYP3A (вж. точка 4.5).

Хипертония

Свърхактивен пикочен мехур при възрастни

Мирабегрон може да повиши кръвното налягане. Кръвното налягане трябва да бъде измервано в началото и периодично по време на лечението с мирабегрон, особено при пациенти с хипертония.

Данните са ограничени при пациенти със стадий 2 хипертония (сistolно кръвно налягане ≥ 160 mm Hg или диастолно кръвно налягане ≥ 100 mm Hg).

Неврогенна свърхактивност на детрузора при педиатрична популация

Мирабегрон може да повиши кръвното налягане при педиатрични пациенти. Повишаването на кръвното налягане може да бъде по-значително при деца (на възраст от 3 до под 12 години), отколкото при юноши (на възраст от 12 до под 18 години). Кръвното налягане трябва да бъде измервано в началото и периодично по време на лечението с мирабегрон.

Пациенти с вроден или придобит удължен QT интервал

Betmiga в терапевтични дози не показва клинично значимо удължаване на QT интервала при клинични проучвания (вж. точка 5.1). Въпреки това, тъй като в тези проучвания не са включвани пациенти с известна анамнеза за удължаване на QT или пациенти, които приемат лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, ефектите на мирабегрон при тези пациенти не са известни. Когато се прилага мирабегрон на тези пациенти, се изисква повишено внимание.

Пациенти с обструкция на изхода на пикочния мехур и пациенти, приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за СПМ

По време на постмаркетинговия опит при пациенти, приемащи мирабегрон, е съобщено за задръжка на урина при пациенти с обструкция на изхода на пикочния мехур (ОИПМ) и при пациенти, приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за лечение на СПМ. Контролирано клинично проучване за безопасност при пациенти с ОИПМ не показва повишена задръжка на урина при пациенти, лекувани с Betmiga; въпреки това Betmiga трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с клинично значима ОИПМ Betmiga също трябва

да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за лечение на СПМ.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro данни

Мирабегрон се транспортира и метаболизира по различни пътища. Мирабегрон е субстрат за цитохром Р450 (СУР) 3А4, СУР2D6, бутирилхолинестераза, уридин дифосфат-глюкоронилтрансфераза (UGT), ефлуксияния транспортер Р-гликопротеин (Р-gp) и инфлуксияните органични катионни транспортери (ОСТ) ОСТ1, ОСТ2, и ОСТ3. Проучвания на мирабегрон с използване на човешки чернодробни микросоми и рекомбинантни човешки СУР ензими показват, че мирабегрон е умерен и времезависим инхибитор на СУР2D6 и слаб инхибитор на СУР3А. Мирабегрон инхибира Р-gp-медирания лекарствен транспорт при високи концентрации.

In vivo данни

Взаимодействия от типа лекарство-лекарство

Ефектът на едновременно приложени лекарствени продукти върху фармакокинетиката на мирабегрон и ефектът на мирабегрон върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти е изпитван в проучвания с еднократно и многократно прилагане. Повечето взаимодействия от типа лекарство-лекарство са изпитвани, като се използва доза мирабегрон от 100 mg, приложен под формата на таблетка като перорална контролирана абсорбционна система (OCAS). Проучванията за взаимодействия на мирабегрон с метопролол и с метформин, използват мирабегрон с незабавно освобождаване (IR) 160 mg.

Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия между мирабегрон и лекарствени продукти, които инхибират, индуцират или са субстрат на един от СУР изоензимите или транспортерите, с изключение на инхибиторния ефект на мирабегрон върху метаболизма на СУР2D6 субстратите.

Ефект на ензимни инхибитори

При здрави доброволци експозицията на мирабегрон (AUC) се увеличава 1,8 пъти при наличие на мощния инхибитор на СУР3А/Р-gp кетоконазол. Не е необходима корекция на дозата, когато Vetmiga се комбинира с инхибитори на СУР3А и/или Р-gp. Обаче при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (eGFR 30 до 89 ml/min/1,73 m²) или леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А), които получават съпътстващо мощни СУР3А инхибитори, като итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин, препоръчителната доза е 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2). Vetmiga не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²) или при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В), получаващи съпътстващо мощни инхибитори на СУР3А (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ефект на ензимни индуктори

Вещества, които са индуктори на СУР3А или на Р-gp, намаляват плазмените концентрации на мирабегрон. Не е необходима корекция на дозата за мирабегрон, когато се прилага с терапевтични дози рифампицин или други индуктори на СУР3А или Р-gp.

Ефект на СУР2D6 полиморфизъм

Генният полиморфизъм на СУР2D6 има минимално влияние върху средната плазмена експозиция на мирабегрон (вж. точка 5.2). Взаимодействия на мирабегрон с познати СУР2D6 инхибитори не се очакват и не са проучвани. Не е необходима корекция на дозата на мирабегрон, когато се прилага с СУР2D6 инхибитори или при пациенти, които са слаби метаболитори на СУР2D6.

Ефект на мирабегрон върху CYP2D6 субстрати

При здрави доброволци инхибиторният потенциал на мирабегрон по отношение на CYP2D6 е умерен, а CYP2D6 активността се възстановява в рамките на 15 дни след спиране на мирабегрон. Многократното прилагане на мирабегрон с незабавно освобождаване веднъж дневно води до 90% увеличение на C_{max} и 229% увеличение на AUC на единична доза метопролол. Многократното прилагане на мирабегрон веднъж дневно води до 79% увеличение на C_{max} и 241% увеличение на AUC на единична доза дезипрамин.

Препоръчва се повишено внимание, ако мирабегрон се прилага едновременно с лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс и значимо метаболизирани от CYP2D6, като тиоридазин, тип 1C антиаритмични средства (напр. флекаинид, пропафенон) и трициклични антидепресанти (напр. имипрамин, дезипрамин). Препоръчва се също повишено внимание, ако мирабегрон се прилага едновременно с CYP2D6 субстрати, които са с индивидуално титриране на дозата.

Ефект на мирабегрон върху транспортерите

Мирабегрон е слаб инхибитор на P-гр. Мирабегрон увеличава C_{max} и AUC на P-гр субстрата дигоксин, съответно с 29% и 27%, при здрави доброволци. При пациенти, които започват лечение с комбинация на мирабегрон и дигоксин, в началото трябва да се назначи най-ниската доза дигоксин. Серумните концентрации на дигоксин трябва да се проследяват и използват за титриране на дозата на дигоксин, за да се получи желаният клиничен ефект. Потенциалът за инхибиране на P-гр от мирабегрон трябва да се има предвид, когато Vetmiga се комбинира с чувствителни P-гр субстрати, напр. дабигатран.

Други взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия, когато мирабегрон се прилага едновременно с терапевтични дози солифенацин, тамсулозин, варфарин, метформин или комбинирани перорални лекарствени продукти за контрацепция, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел. Не се препоръчва корекция на дозата.

Увеличението на експозицията на мирабегрон поради взаимодействия от типа лекарство-лекарство може да се свърже с увеличение на пулсовата честота.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Vetmiga не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на мирабегрон при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Vetmiga не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Мирабегрон се екскретира в млякото при гризачи и затова се предполага, че е наличен в кърмата при хора (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания, за да се оцени влиянието на мирабегрон върху отделянето на кърма, неговото наличие в кърмата или неговите ефекти върху кърмачето.

Vetmiga не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Няма свързани с лечението ефекти на мирабегрон върху фертилитета при животни (вж. точка 5.3). Ефектът на мирабегрон върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Betmiga не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на Betmiga е оценена при 8 433 възрастни пациенти със СПМ, от които 5 648 получават поне една доза мирабегрон в клинична програма фаза 2/3, а 622 пациенти получават Betmiga за поне 1 година (365 дни). При трите 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания 88% от пациентите завършват лечението с този лекарствен продукт, а 4% от пациентите го преустановяват поради нежелани събития. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест.

Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщавани при възрастни пациенти, лекувани с Betmiga 50 mg, по време на трите 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, са тахикардия и инфекции на пикочните пътища. Честотата на тахикардия е 1,2% при пациенти, получаващи Betmiga 50 mg. Тахикардията води до преустановяването му при 0,1% от пациентите, получащи Betmiga 50 mg. Честотата на инфекции на пикочните пътища е 2,9% при пациенти, получаващи Betmiga 50 mg. Инфекциите на пикочните пътища не водят до преустановяването му при нито един от пациентите, получаващи Betmiga 50 mg. Сериозните нежелани реакции включват предсърдно мъждене (0,2%).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на 1-годишното (дългосрочно) проучване с активна контрола (мускаринов антагонист) са подобни по тип и тежест на тези, наблюдавани през трите 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблицата по-долу отразява нежеланите реакции, наблюдавани с мирабегрон при възрастни със СПМ при три 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

Честотата на нежелани реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечестии ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA системно-органични класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища	Вагинална инфекция Цистит			
Психични нарушения					Безсъние* Състояние на обърканост*
Нарушения на нервната система	Главоболие* Замаяност*				
Нарушения на очите			Оток на клепачите		
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Сърцебиене Предсърдно мъждене			
Съдови нарушения				Хипертонична криза*	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене* Констипация* Диария*	Диспепсия Гастрит	Оток на устните		
Хепатобилиарни нарушения		Повишена GGT Повишена AST Повишена ALT			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария Обрив Макулозен обрив Папулозен обрив Сърбеж	Левкоцитокластичен васкулит Пурпура Ангиоедем*		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Оток на става			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Ретенция на урина*		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Вулвовагинален сърбеж			

Изследвания		Повишено артериално налягане			
-------------	--	------------------------------	--	--	--

*наблюдавани по време на постмаркетинговия опит

Педиатрична популация

Безопасността на мирабегрон таблетки и перорална суспензия е оценена при 86 педиатрични пациенти на възраст от 3 до под 18 години с неврогенна свръхактивност на детрузора в 52-седмично, отворено, контролирано спрямо изходно ниво, многоцентрово проучване за титриране на дозата. Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани при педиатричната популация, са инфекция на пикочните пътища, констипация и гадене.

Не са съобщавани тежки нежелани реакции при педиатрични пациенти с NDO.

Безопасността на мирабегрон таблетки и перорална суспензия е оценена при 26 педиатрични пациенти на възраст от 5 до под 18 години със свръхактивен пикочен мехур в 12-седмично, двойносляпо, рандомизирано, многоцентрово, паралелногрупово, плацебо-контролирано проучване с последователно титриране на дозата. Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани при педиатричната популация, са назофарингит, умора и промяна в настроението.

Като цяло профилът на безопасност при деца и юноши е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Мирабегрон е прилаган на здрави възрастни доброволци в единични дози до 400 mg. Съобщените нежелани събития при тази доза включват сърцебиене (1 от 6 участници) и повишена пулсова честота, надвишаваща 100 удара в минута (bpm) (3 от 6 участници). Многократно прилагане на мирабегрон до 300 mg дневно за 10 дни показва увеличение на пулсовата честота и систолното артериално налягане, когато се прилага на здрави възрастни доброволци.

Лечението при предозиране трябва да е симптоматично и поддържащо. В случай на предозиране се препоръчва проследяване пулсовата честота, артериалното налягане и ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, лекарства за лечение на често уриниране и уринарна инконтиненция, АТС код: G04BD12.

Механизъм на действие

Мирабегрон е мощен и селективен бета 3-адренорецепторен агонист. Мирабегрон показва релаксиране на гладката мускулатура на пикочен мехур в изолирани тъкани на плъхове и хора, повишава концентрациите на цикличен аденозин монофосфат (сAMP) в тъкан от пикочен мехур

на плъх и показва отпускащ ефект по отношение на пикочния мехур при модели на функция на пикочния мехур при плъхове. Мирабегрон повишава средния отделен обем урина за една микция и намалява честотата на непродуктивните контракции, без да повлиява налягането на отделяне или остатъчната урина при модели на свръхактивност на пикочния мехур при плъхове. При модели при маймуни мирабегрон показва намалена честота на уриниране. Тези резултати показват, че мирабегрон подобрява функцията за съхранение на урина чрез стимулиране на бета 3-адренорецепторите в пикочния мехур.

По време на фазата на съхранение на урина, когато урината се натрупва в пикочния мехур, преобладава стимулацията на симпатиковите нерви. От нервните окончания се отделя норадреналин, водещ предимно до активиране на бета-адренорецепторите в мускулатурата на пикочния мехур и следва отпускане на гладката мускулатура на пикочния мехур. По време на фазата на изпразване на пикочния мехур той е предимно под контрола на парасимпатиковата нервна система. Ацетилхолинът, освободен от тазовите нервни окончания, стимулира холинергичните M2 и M3 рецептори, включително контракцията на пикочния мехур. Активирането на M2 пътя също инхибира бета 3-адренорецепторно индуцираното повишение на сАМР. Следователно бета 3-адренорецепторното стимулиране не трябва да повлиява на процеса на изпразване. Това е потвърдено при плъхове с парциална обструкция на уретрата, където мирабегрон намалява честотата на непродуктивните контракции, без да се засяга отделеният обем урина за една микция, налягането на изпразване или обема на остатъчната урина.

Фармакодинамични ефекти

Уродинамика

Vetmiga при дози от 50 mg и 100 mg веднъж дневно за 12 седмици при мъже със симптоми от страна на долните пикочни пътища (СДПП) и обструкция на изхода на пикочния мехур (ОИПМ) не показва ефект по отношение на параметрите при цистометрия и е безопасен, и с добра поносимост. Ефектите на мирабегрон върху максималната скорост на потока и детрузорното налягане при максимална скорост на потока са оценени в това уродинамично проучване, включващо 200 пациенти от мъжки пол със СДПП и ОИПМ. Приложението на мирабегрон в дози от 50 mg и 100 mg веднъж дневно за 12 седмици не повлиява негативно максималната скорост на потока или детрузорното налягане при максимална скорост на потока. В това проучване с пациенти мъже със СДПП/ОИПМ адаптираната средна (SE) промяна от изходно ниво до края на лечението по отношението на остатъчния обем след отделяне (ml) е 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) за групите на лечение с плацебо, мирабегрон 50 mg и мирабегрон 100 mg.

Ефект върху QT интервала

Vetmiga в дози от 50 mg или 100 mg няма ефект по отношение на индивидуално коригиран за сърдечна честота QT интервал (QTcI интервал), когато се оценява по пол или в групата като цяло.

Задълбочено проучване по отношение на QT интервала (Thorough QT, TQT) (n=164 здрави мъже и n=153 здрави жени доброволци на средна възраст 33 години) оценява ефекта от многократно перорално прилагане на мирабегрон в показаната доза (50 mg веднъж дневно) и две супратерапевтични дози (100 и 200 mg веднъж дневно), върху QTcI интервала. Супратерапевтичните дози представляват съответно приблизително 2,6 и 6,5 пъти експозицията на терапевтичната доза. Единичната доза от 400 mg моксифлоксацин е използвана като положителна контрола. Всяко дозово ниво на мирабегрон и моксифлоксацин е оценявано в отделно рамо на лечение, включващо плацебо-контрола (паралелен кръстосан дизайн). Както за мъжете, така и за жените, приели мирабегрон 50 mg и 100 mg, горната граница на едностранния 95%-ен доверителен интервал не надвишава 10 msec във всяка времева точка за най-голямата, отнесена към времето средна разлика спрямо плацебо по отношение на QTcI интервала. При жени, приели мирабегрон в доза 50 mg, средната разлика спрямо плацебо по отношение на QTcI интервала на 5-ия час след приема е 3,67 msec (горна граница на едностранния 95%-ен CI 5,72 msec). При мъже разликата е 2,89 msec (горна граница на едностранния 95%-ен CI

4,90 msec). При доза мирабегрон 200 mg QTcI интералът не надвишава 10 msec във всяка времева точка при мъже, докато при жените горната граница на 95%-ния доверителен интервал надвишава 10 msec между 0,5 – 6-я час, с максимална разлика от плацебо на 5-ия час, когато средният ефект е 10,42 msec (горна граница на едностранния 95%-ен CI 13,44 msec). Резултатите за QTcF и QTcIf са в съответствие с QTcI.

В това TQT проучване мирабегрон повишава дозозависимо сърдечната честота на ЕКГ в изпитвания дозов диапазон от 50 mg до 200 mg. Максималната средна разлика спрямо плацебо в сърдечната честота е в рамките на 6,7 bpm с мирабегрон 50 mg до 17,3 bpm с мирабегрон 200 mg при здрави лица.

Ефекти върху пулсовата честота и кръвното налягане при възрастни пациенти с СПМ

При пациенти с СПМ (средна възраст 59 години) в хода на три 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания, получаващи Vetmiga 50 mg веднъж дневно, е наблюдавано повишение в средната разлика спрямо плацебо от приблизително 1 bpm за пулсова честота и приблизително 1 mm Hg или по-малко за систолно артериално налягане/диастолно артериално налягане (SBP/DBP). Промените в пулсовата честота и артериалното налягане са обратими след спиране на лечението.

Ефекти върху кръвното налягане при педиатрични пациенти с NDO

Мирабегрон може да повиши кръвното налягане при педиатрични пациенти. Повишаването на кръвното налягане може да бъде по-значително при деца (на възраст от 3 до под 12 години), отколкото при юноши (на възраст от 12 до под 18 години). Кръвното трябва да се измерва в началото и периодично по време на лечението с мирабегрон.

Ефект върху вътреочното налягане (ВОН)

Мирабегрон 100 mg веднъж дневно не повишава ВОН при здрави възрастни лица след 56 дни лечение. При фаза 1 проучване за оценяване на ефекта на Vetmiga върху ВОН чрез апланационна тонометрия по Goldmann при 310 здрави лица, доза мирабегрон 100 mg показва не по-малка ефикасност спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка за разлика между леченията по отношение на средна промяна от изходно ниво до ден 56 в средното ВОН на лицата; горната граница на двустранния 95%-ен CI за разлика между леченията, мирабегрон 100 mg и плацебо, е 0,3 mm Hg.

Клинична ефикасност и безопасност

Свърхактивен пикочен мехур при възрастни пациенти

Ефикасността на мирабегрон е оценена в три фаза 3 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания за лечение на свърхактивен пикочен мехур със симптоми на неотложност и често уриниране, със или без инконтиненция. Включени са пациенти, жени (72%) и мъже (28%), на средна възраст 59 години (между 18 – 95 години). Популацията в проучването се състои от приблизително 48% пациенти без предходно антиму斯卡риново лечение, както и приблизително 52% пациенти, лекувани преди това с антиму斯卡ринови лекарствени продукти. В едно проучване 495 пациенти са получили активна контрола (толтеродин с удължено освобождаване).

Съставните първични крайни точки за ефикасност са (1) промяна от изходно ниво до края на лечението в средния брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа и (2) промяна от изходно ниво до края на лечението в средния брой уринирания за 24 часа въз основа на 3-дневен дневник за уриниране. Мирабегрон показва статистически значимо по-голямо подобрене в сравнение с плацебо за двете съставни първични крайни точки, както и по отношение на вторичните крайни точки (вж. Таблици 3 и 4).

Таблица 3: Съставни първични и избрани вторични крайни точки за ефикасност в края на лечението от сборни проучвания при възрастни

Параметър	Сборни проучвания (046, 047, 074)	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Съставна първична)		
n	878	862
Средно изходно ниво	2,73	2,71
Средна промяна от изходното ниво*	-1,10	-1,49
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-стойност	--	< 0,001‡
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS) (Съставна първична)		
n	1 328	1 324
Средно изходно ниво	11,58	11,70
Средна промяна от изходното ниво*	-1,20	-1,75
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-стойност	--	< 0,001‡
Среден обем отделена урина (ml) на уриниране (FAS) (Вторична)		
n	1 328	1 322
Средно изходно ниво	159,2	159,0
Средна промяна от изходното ниво*	9,4	21,4
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-стойност	--	< 0,001‡
Средно ниво на неотложност (FAS) (Вторична)		
n	1 325	1 323
Средно изходно ниво	2,39	2,42
Средна промяна от изходното ниво*	-0,15	-0,26
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-стойност	--	< 0,00‡
Среден брой на епизоди на инконтиненция при неотложност за 24 часа (FAS-I) (Вторична)		
n	858	834
Средно изходно ниво	2,42	2,42
Средна промяна от изходното ниво*	-0,98	-1,38
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-стойност	--	< 0,001‡
Среден брой на епизоди с неотложност степени 3 или 4 за 24 часа (FAS) (Вторична)		
n	1 324	1 320
Средно изходно ниво	5,61	5,80
Средна промяна от изходното ниво*	-1,29	-1,93
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-стойност	--	< 0,001‡
Удовлетвореност от лечението – визуална аналогова скала (FAS) (Вторична)		
n	1 195	1 189
Средно изходно ниво	4,87	4,82
Средна промяна от изходното ниво*	1,25	2,01
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-стойност	--	< 0,001†

Сборните проучвания се състоят от проучвания 046 (Европа/Австралия), 047 (Северна Америка [NA]) и 074 (Европа/NA).

* Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол и проучване.

† Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 без мултиплицитно адаптиране.

‡ Статистически значимо, превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицитно адаптиране.

FAS (Full analysis set): цялата анализирана група, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарството в двойносляпото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходното ниво.

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

CI: доверителен интервал

Таблица 4: Съставни първични и избрани вторични крайни точки за ефикасност в края на лечението за проучвания 046, 047 и 074 при възрастни

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Голтеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Съставна първична)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Средно изходно ниво	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Средна промяна от изходното ниво*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% доверителен интервал	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-стойност	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS) (Съставна първична)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Средно изходно ниво	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Средна промяна от изходното ниво*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% доверителен интервал	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-стойност	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Среден обем отделена урина (ml) на уриниране (FAS) (Вторична)							
n	480	472	475	433	424	415	426

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Голгеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Средно изходно ниво	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Средна промяна от изходното ниво*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Средна разлика спрямо плацебо*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% доверителен интервал	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-стойност	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Средно ниво на неотложност (FAS) (Вторична)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Средно изходно ниво	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Средна промяна от изходното ниво*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% доверителен интервал	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-стойност	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Среден брой на епизоди на неотложна инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Вторична)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Средно изходно ниво	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Средна промяна от изходното ниво*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% доверителен интервал	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-стойност	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Среден брой на епизоди с неотложност степени 3 или 4 за 24 часа (FAS) (Вторична)							
n	479	470	472	432	424	413	426

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Голгеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Средно изходно ниво	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Средна промяна от изходното ниво*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% доверителен интервал	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-стойност	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Удовлетвореност от лечението – визуална аналогова скала (FAS) (Вторична)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Средно изходно ниво	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Средна промяна от изходното ниво*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Средна разлика спрямо плацебо*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% доверителен интервал	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-стойност	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол и географски регион.

† Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 без мултиплицитно адаптиране.

‡ Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицитно адаптиране.

§ Статистически незначимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицитно адаптиране.

FAS (Full analysis set): цялата анализирана група, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарството в двойносляпото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходното ниво

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

Betmiga 50 mg веднъж дневно е ефективен в първата измерена времева точка на седмица 4 и ефикасността се запазва през 12-седмичния период на лечение. Рандомизирано, с активна

контрола, дългосрочно проучване показва, че ефикасността се запазва в продължение на едногодишен период на лечение.

Субективно подобрене при измерване на качество на живот, свързано със здравето

При три 12-седмични фаза 3 двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания лечението на симптомите на СПМ с мирабегрон веднъж дневно води до статистически значимо подобрене в сравнение с плацебо по отношение на следните показатели за качество на живот, свързано със здравето: удовлетвореност от лечението и притеснителна симптоматика.

Ефикасност при пациенти със или без предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ

Доказана е ефикасност при пациенти със и без предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ. Освен това мирабегрон показва ефикасност при пациенти, които преди са спрели антиму斯卡риновото лечение на СПМ поради недостатъчен ефект (вж. Таблица 5).

Таблица 5: Съставни първични крайни точки за ефикасност при възрастни пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ

Параметър	Сборни проучвания (046, 047, 074)		Проучване 046		
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg
Пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ					
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Средно изходно ниво	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Средна промяна от изходно ниво*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% доверителен интервал	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Средно изходно ниво	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Средна промяна от изходно ниво*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% доверителен интервал	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ, което е спряно поради недостатъчен ефект					
Среден брой на епизоди на инконтиненция за 24 часа (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Средно изходно ниво	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Средна промяна от изходно ниво*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% доверителен интервал	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Средно изходно ниво	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Средна промяна от изходно ниво*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% доверителен интервал	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Сборните проучвания се състоят от проучвания 046 (Европа/Австралия), 047 (Северна Америка [NA]) и 074 (Европа/NA).

* Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол, проучване, подгрупа и подгрупа по взаимодействие на лечението при сборни проучвания и средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол, географски регион, подгрупа и подгрупа по взаимодействие на лечението при проучване 046.

FAS (Full analysis set): цялата анализирана група, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарството в двойносляпото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходното ниво.

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

Неврогенна свръхактивност на детрузора при педиатрични пациенти

Ефикасността на мирабегрон таблетки и перорална суспензия е оценена в 52-седмично, отворено, контролирано спрямо изходно ниво, многоцентрово проучване за титриране на дозата при лечение на NDO при педиатрични пациенти. Пациентите са диагностицирани с NDO с неволеви контракции на детрузора с повишено детрузорно налягане над 15 cm H₂O и са подложени на чиста интермитентна катетеризация (CIC). Пациенти ≥ 35 kg са приемали таблетки, а пациенти < 35 kg (или ≥ 35 kg, които не могат да приемат таблетки) са приемали перорална суспензия. При всички пациенти мирабегрон е прилаган перорално веднъж дневно с храна. Началната доза е една таблетка от 25 mg или между 3 – 6 ml перорална суспензия (в зависимост от теглото на пациента). Тази доза е титрирана до една таблетка от 50 mg или между 6 – 11 ml перорална суспензия (в зависимост от телесното тегло). Периодът на титриране на дозата е максимум 8 седмици, последван от период на поддържане на дозата от поне 52 седмици.

Общо 86 пациенти на възраст от 3 до под 18 години са получавали мирабегрон. От тях 71 пациенти са завършили лечението до 24-та седмица, а 70 са завършили 52-седмично лечение. Общо 68 пациенти са имали валидни уродинамични измервания за оценка на ефикасността. Популацията по проучването включва 39 (45,3%) от мъжки пол и 47 (54,7%) от женски пол. Оптимизираната поддържаща доза в тази популация в проучването включва при 94% от пациентите – максималната доза, и при 6% от пациентите – началната доза.

Най-честите (при повече от 10% от всички пациенти) подлежащи заболявания, свързани с NDO, при деца и юноши, включени в проучването, са вродена аномалия на централната нервна система (съответно 54,5% и 48,4%), менингомиелоцеле (съответно 27,3% и 19,4%) и спина бифида (съответно 10,9% и 12,9%). При юношите 12,9% са имали увреждане на гръбначния мозък.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяна спрямо изходно ниво на максималния цистометричен капацитет (maximum cystometric capacity, MCC) след 24 седмици лечение с мирабегрон. Подобрения в MCC са наблюдавани при всички групи пациенти (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Първична крайна точка за ефикасност при педиатрични пациенти с NDO

Параметър	Деца на възраст от 3 до < 12 години (N = 43)* Средно (SD)	Юноши на възраст от 12 до < 18 години (N = 25)* Средно (SD)
Максимален цистометричен капацитет (ml)		
Изходно ниво	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Седмица 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Промяна от изходно ниво	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% доверителен интервал	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

* N е броят пациенти, които са приели поне една доза и са показали валидни стойности за MCC на изходно ниво и седмица 24.

Вторичните крайни точки за ефикасност включват промяна от изходно ниво в комплайънс на пикочния мехур, брой свръхактивни контракции на детрузора, детрузорно налягане в края на пълненето на пикочния мехур, обем на пикочния мехур преди първата контракция на детрузора, дневен максимален обем на катетеризираната урина и дневен брой епизоди на инконтиненция след 24 седмици лечение с мирабегрон (вж. Таблица 7).

Таблица 7: Вторични крайни точки за ефикасност при педиатрични пациенти с NDO

Параметър	Деца на възраст от 3 до < 12 години (N = 43)* Средно (SD)	Юноши на възраст от 12 до < 18 години (N = 25)* Средно (SD)
Комплайънс на пикочния мехур (ml/cm H₂O)†		
Изходно ниво	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Седмица 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Промяна от изходното ниво	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% доверителен интервал	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)
Брой свръхактивни контракции на детрузора (> 15 cm H₂O)†		
Изходно ниво	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Седмица 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Промяна от изходното ниво	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% доверителен интервал	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
Детрузорно налягане (cm H₂O) в края на пълненето на пикочния мехур†		
Изходно ниво	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Седмица 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Промяна от изходното ниво	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% доверителен интервал	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)
Обем на пикочния мехур преди първата контракция на детрузора (> 15 cm H₂O)†		
Изходно ниво	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Седмица 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Промяна от изходното ниво	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% доверителен интервал	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
Дневен максимален обем катетеризирана урина (ml)†		
Изходно ниво	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Седмица 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Промяна от изходното ниво	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% доверителен интервал	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
Дневен брой епизоди на инконтиненция†		
Изходно ниво	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Седмица 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Промяна от изходното ниво	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% доверителен интервал	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

* N е броят пациенти, които са приели поне една доза и са показали валидни стойности за МСС на изходно ниво и седмица 24.

† Брой пациенти (деца/юноши) с налични данни както на изходно ниво, така и на седмица 24; комплайънс на пикочния мехур: n = 33/21; брой свръхактивни контракции на детрузора: n = 36/22; детрузорно налягане в края на пълненето на пикочния мехур: n = 36/22; обем на пикочния мехур преди първата контракция на детрузора: n = 38/24; дневен максимален обем катетеризирана урина: n = 41/23; дневен брой епизоди на инконтиненция: n = 26/21.

Съобщените от пациента или клинициста крайни точки по въпросник включват приемливост, промяна от изходното ниво във въпросника за инконтиненция при деца (Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q), промяна от изходното ниво по скалата за общо впечатление на пациента за тежест (Patient Global Impression of Severity Scale, PGI-S) и общо впечатление на клинициста за промяна (CGI-C) (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Съобщени от пациента или клинициста крайни точки по въпросник при педиатрични пациенти с NDO

Параметър	Деца на възраст от 3 до < 12 години (N = 43)* Средно (SD)	Юноши на възраст от 12 до < 18 години (N = 25)* Средно (SD)
Оценка по въпросника за инконтиненция при деца (PIN-Q)†		
Изходно ниво	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Седмица 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Промяна от изходно ниво	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% доверителен интервал	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
Оценка по скалата за общо впечатление на пациента за тежест (PGI-S)†		
Изходно ниво	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Седмица 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Промяна от изходно ниво	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% доверителен интервал	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
Общо впечатление на клинициста за промяна (CGI-C) на седмица 24, N (%)†		
Значително подобро	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Много подобро	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Минимално подобро	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Без промяна	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Минимално по-лошо	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Много по-лошо	0	0
Значително по-лошо	0	0

* N е броят пациенти, които са приели поне една доза и са показали валидни стойности за МСС на изходно ниво и седмица 24.

† Брой пациенти (деца/юноши) с налични данни както на изходно ниво, така и на седмица 24. Скор по PIN-Q: n = 24/21, общ скор по PGI-S: n = 25/22; общо CGI-C на седмица 24: n = 41/24.

Педиатрична популация

Свърхактивен пикочен мехур

Ефикасността на мирабегрон таблетки и перорална суспензия е оценена в 12-седмично, двойносляпо, рандомизирано, многоцентрово, паралелногрупово, плацебо-контролирано проучване с последователно титриране на дозата за лечението на СПМ при педиатрични пациенти (на възраст от 5 до под 18 години). Пациенти ≥ 35 kg са приемали таблетки, а пациенти < 35 kg (или ≥ 35 kg, които не могат да поглъщат таблетки) са приемали перорална суспензия. При всички пациенти мирабегрон е прилаган перорално веднъж дневно с храна. Началната доза е една таблетка от 25 mg или между 3 – 6 ml перорална суспензия (в зависимост от теглото на пациента). Тази доза е титрирана до една таблетка от 50 mg или между 6 – 11 ml перорална суспензия (в зависимост от телесното тегло на пациента). Титрирането на дозата към по-високата доза е извършено след 4 седмици лечение, освен ако изследователят не реши друго.

Общо 23 деца (на възраст от 5 до под 12 години) и 3 юноши (на възраст от 12 до под 18 години) са приемали лекарството по проучването: 13 участници са приемали плацебо, а 13 участници са приемали мирабегрон. Десет от 12-те участници в групата с плацебо и 9 от 11-те участници в групата с мирабегрон са завършили проучването след 12 седмици лечение.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходно ниво в средния брой уринирания за 24 часа след 12 седмици лечение и е оценена само при деца (на възраст от 5 до под 12 години). Поради малкия брой участници не е възможно точно оценяване на крайните точки за ефикасност и наблюдаваните резултати са неокончателни.

Коригираната LS промяна в средната стойност (SEM) от изходно ниво до седмица 12/края на лечението в честотата на уринирания за 24 часа е $-3,84$ (0,89) при деца на плацебо и $-1,62$ (0,89) при деца на мирабегрон. LS разликата в средната стойност (SEM) между групите на лечение (плацебо минус мирабегрон) не е статистически значима: 2,22 (1,34) (90% CI: $-0,15$, 4,59; $P = 0,121$).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с мирабегрон във всички подгрупи на педиатричната популация при „Лечение на идиопатичен свърхактивен пикочен мехур“ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Възрастни

След перорално приложение на мирабегрон при здрави доброволци мирабегрон се абсорбира и достига пикови плазмени концентрации (C_{max}) между 3-тия и 4-тия час. Абсолютната бионаличност се увеличава от 29% при доза от 25 mg до 35% при доза от 50 mg. В дозовия диапазон средните C_{max} и AUC се повишават повече от пропорционално на дозата. В цялата популация от възрастни мъже и жени, при 2-кратно увеличение на дозата от 50 mg до 100 mg мирабегрон, C_{max} и AUC_{tau} се повишават съответно с приблизително 2,9 и 2,6 пъти, докато при 4-кратно повишение при доза от 50 mg до 200 mg мирабегрон, C_{max} и AUC_{tau} се повишават с приблизително 8,4 и 6,5 пъти. Концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 7 дни при еднократно дневно приложение на мирабегрон. След еднократно дневно приложение плазмената експозиция на мирабегрон в стационарно състояние е приблизително два пъти по-висока от тази, наблюдавана след прилагане на единична доза.

Педиатрична популация

Медианата на T_{max} на мирабегрон след перорално приложение на единична доза мирабегрон таблетки или перорална суспензия при пациенти след хранене е 4 – 5 часа. Популационният

фармакокинетичен анализ прогнозира, че медианата на T_{max} на мирабегрон таблетки или перорална суспензия в стационарно състояние е 3 – 4 часа.

Бионаличността на пероралната суспензия е по-ниска от тази на таблетката. Съотношението на средната експозиция на популацията (AUC_{tau}) на пероралната суспензия към таблетката е приблизително 45%.

Ефект на храната върху абсорбцията

Възрастни

Едновременното приложение на таблетка 50 mg с богата на мазнини храна намалява C_{max} и AUC на мирабегрон съответно с 45% и 17%. Храна, бедна на мазнини, намалява C_{max} и AUC на мирабегрон съответно със 75% и 51%. При фаза 3 проучвания, мирабегрон е приложен със или без храна и е показал както безопасност, така и ефикасност. Следователно мирабегрон може да се приема със или без храна в препоръчителната доза.

Педиатрична популация

Популационният фармакокинетичен модел прогнозира, че пациентите, получаващи мирабегрон след хранене, ще имат AUC_{tau} в стационарно състояние 44,7% от тази на еквивалентна доза, приложена на гладно. Тази стойност е в съответствие с резултатите за AUC_{inf} , наблюдавани в проучванията с единична доза мирабегрон за ефекта на храната. Във фаза 3 проучване при деца мирабегрон е приеман с храна и е показал както безопасност, така и ефикасност. Препоръките за дозиране се основават на очакваните експозиции след хранене. Следователно при педиатрични пациенти мирабегрон трябва да се приема с храна в препоръчителната доза.

Разпределение

Възрастни

Мирабегрон се разпределя екстензивно. Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е приблизително 1 670 l. Мирабегрон се свързва (приблизително 71%) с плазмените протеини при хора и показва умерен афинитет към албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Мирабегрон се разпределя в еритроцитите. *In vitro* концентрациите на ^{14}C -мирабегрон в еритроцитите са около 2-пъти по-високи отколкото в плазмата.

Педиатрична популация

Обемът на разпределение на мирабегрон е относително голям и нараства с увеличаване на телесното тегло в съответствие с алометричните принципи, базирани на популационен фармакокинетичен анализ. Възрастта, полът и популацията на пациентите не оказват влияние върху обема на разпределение след отчитане на потенциалните разлики в телесното тегло.

Биотрансформация

Мирабегрон се метаболизира по различни пътища, включително деалкилиране, окисление, (директно) глюкурониране и amidна хидролиза. Мирабегрон е главния циркулиращ компонент след единична доза ^{14}C -мирабегрон. В човешка плазма на възрастен се наблюдават два главни метаболита; и двата са фаза 2 глюкурониди, представляващи 16% и 11% от общата експозиция. Тези метаболити не са фармакологично активни.

Въз основа на *in vitro* проучванията мирабегрон е малко вероятно да инхибира метаболизма на едновременно приложени лекарствени продукти, метаболизирани от следните цитохром P450 ензими: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1, тъй като мирабегрон не инхибира активността на тези ензими при клинично значими концентрации. Мирабегрон не

индуцира CYP1A2 или CYP3A. Мирабегрон се прогнозира, че не предизвиква клинично значимо инхибиране на ОСТ-медиацията на лекарствен транспорт.

Въпреки че *in vitro* проучванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в оксидативния метаболизъм на мирабегрон, *in vivo* резултатите показват, че тези изоензими играят ограничена роля в цялостното елиминиране. *In vitro* и *ex vivo* проучвания са показали включването на бутирилхолинестеразата, UGT и вероятно алкохолдеhidрогеназата (ADH) в метаболизирането на мирабегрон, в допълнение на CYP3A4 и CYP2D6.

CYP2D6 полиморфизъм

При здрави възрастни участници, които са генотипно лоши метаболизатори на CYP2D6 субстрати (използвани като сурогат за CYP2D6 инхибиране) средните C_{max} и AUC_{inf} на единична доза от 160 mg мирабегрон във форма с незабавно освобождаване (IR) са 14% и 19% по-високи, отколкото при екстензивните метаболизатори, което показва че CYP2D6 генният полиморфизъм има минимално влияние върху средната плазмена експозиция на мирабегрон. Взаимодействия на мирабегрон с известни CYP2D6 инхибитори не се очакват и не са проучвани. Не е необходимо коригиране на дозата мирабегрон, когато се прилага с CYP2D6 инхибитори или при възрастни пациенти, които са лоши метаболизатори на CYP2D6.

Елиминиране

Възрастни

Общият телесен клирънс (CL_{tot}) от плазма е приблизително 57 l/h. Терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 50 часа. Бъбречният клирънс е приблизително 13 l/h, което съответства на около 25% от CL_{tot} . Бъбречното елиминиране на мирабегрон е главно чрез активна тубулна секреция заедно с гломерулната филтрация. Уринната екскреция на непроменен мирабегрон е дозозависима и е в границите от приблизително 6,0% след дневна доза от 25 mg до 12,2% след дневна доза от 100 mg. След приложение на 160 mg ^{14}C -мирабегрон на здрави доброволци приблизително 55% от радиоактивния маркер се откриват в урината, а 34% в изпражненията. Непромененият мирабегрон представлява 45% от радиоактивността в урината, което показва наличието на метаболити. Непромененият мирабегрон представлява по-голямата част от радиоактивността във фецеса.

Педиатрична популация

Очаква се, че клирънсът на мирабегрон ще се повишава с увеличаване на телесното тегло при пациентите в съответствие с алометричните принципи, базирани на популяционен фармакокинетичен анализ. Привидният клирънс се влияе значително от дозата, лекарствената форма и ефектите на храната върху относителната бионаличност. Поради тези ефекти върху бионаличността стойностите на привидния клирънс са силно променливи, но като цяло сходни между деца и юноши въпреки разликите в телесното тегло.

Възраст

Възрастни

C_{max} и AUC на мирабегрон и неговите метаболити след многократни перорални дози при доброволци в старческа възраст (≥ 65 години) са подобни на тези при млади доброволци (18 - 45 години).

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 3 до под 18 години не се очаква възрастта да окаже влияние върху основните фармакокинетични параметри на мирабегрон след отчитане на разликите в телесното тегло. Моделите, включващи възрастта, не са довели до значими подобрения във фармакокинетичния модел на педиатричната популация, което показва, че включването на

телесното тегло е достатъчно по отношение на разликите във фармакокинетиката на мирабегрон, дължащи се на възрастта.

Пол

Възрастни

C_{\max} и AUC са приблизително 40% до 50% по-високи при жени, отколкото при мъже. Половите различия в C_{\max} и AUC се приписват на разлики в телесното тегло и бионаличността.

Педиатрична популация

Полът няма значим ефект върху фармакокинетиката на мирабегрон при педиатричната популация от 3 до под 18 години.

Раса

Фармакокинетиката на мирабегрон при възрастни не се повлиява от расата.

Бъбречно увреждане

След приложение на единична доза от 100 mg Vetmiga при възрастни доброволци с леко бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 60 до 89 ml/min/1,73 m²), средните C_{\max} и AUC на мирабегрон се повишават с 6% и 31% в сравнение с възрастни доброволци с нормална бъбречна функция. При възрастни доброволци с умерено бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 30 до 59 ml/min/1,73 m²), C_{\max} и AUC се увеличават съответно с 23% и 66%. При възрастни доброволци с тежко бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 15 до 29 ml/min/1,73 m²), средните стойности на C_{\max} и AUC са 92% и 118% по-високи. Мирабегрон не е проучван при пациенти с ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) или при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа).

Чернодробно увреждане

След приложение на единична доза от 100 mg Vetmiga при възрастни доброволци с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A), средните C_{\max} и AUC на мирабегрон се увеличават с 9% и 19%, в сравнение с възрастни доброволци с нормална чернодробна функция. При възрастни доброволци с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), средните стойности на C_{\max} и AUC са 175% и 65% по-високи. Мирабегрон не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания са определили таргетни органи за токсичност, които са в съответствие с клиничните наблюдения. Преходно повишение на чернодробните ензими и промени в хепатоцитите (некроза и намаление на гликогенните частици) са наблюдавани при плъхове, като се отбелязват и понижени плазмени нива на лептин. Повишение в сърдечната честота се наблюдава при плъхове, зайци, кучета и маймуни. Проучванията за генотоксичност и канцерогенност не показват генотоксичен или канцерогенен потенциал *in vivo*.

Мирабегрон не е показал забележими ефекти върху нивата на гонадотропните или половите стероидни хормони. В допълнение не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при сублетални дози (еквивалентната доза при хора е 19 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора (MHRD)). Основните находки при проучвания на ембриофеталното развитие при зайци включват малформации на сърцето (дилатирана аорта, кардиомегалия) при системна експозиция, 36 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD. В допълнение малформации на белия дроб (липсващ акцесорен лоб на белия дроб) и повишена постимплантационна загуба са наблюдавани при зайци при системна експозиция 14 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD, докато при плъхове са забелязани обратими ефекти върху

осификацията (плаващи ребра, забавена осификация, намален брой на осифицираните стернални сегменти, метакарпални или метатарзални кости) при системна експозиция 22 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD. Наблюдаваната ембриофетална токсичност настъпва при дози, свързвани с токсичност за майката. Доказано е, че кардиоваскуларните малформации, наблюдавани при зайци, са медиирани чрез активиране на бета 1-адренорецепторите.

Общият профил на безопасност, наблюдаван при ювенилни плъхове, е сравним с този, наблюдаван при възрастни животни. Ювенилните плъхове, на които е прилаган мирабегрон перорално в продължение на 13 седмици, показват повишени чернодробни ензими с увеличение в теглото на черния дроб без хистопатологични находки при системни експозиции, приблизително 12 пъти над планираната системна експозиция при деца. Проучвания за безопасност при многократни дози, проведени при ювенилни плъхове, не показват ефект върху физическото развитие или половото съзряване. Прилагането на мирабегрон от отбиването до половото съзряване няма ефект върху способността за чифтосване, фертилитета или ембриофеталното развитие. Приложението на мирабегрон повишава липолизата и консумацията на храна и намалява увеличението на телесното тегло при ювенилни плъхове.

Фармакокинетичните проучвания, проведени с радиомаркиран мирабегрон, показват, че основното съединение и/или неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове при нива, които са приблизително 1,7 пъти по-високи от плазмените нива 4 часа след приложение (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Макроголи 8 000 и 2 000 000
Хидроксипропилцелулоза
Бутилхидрокситолуен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване:

Хипромелоза 2 910, 6 mPa.s
Макрогол 8 000
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване:

Хипромелоза 2 910, 6 mPa.s
Макрогол 8 000
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква никакви специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al-Al блистери в картонени кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 или 200 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2012 г.
Дата на последно подновяване: 18 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 8 mg/ml гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка бутилка съдържа 8,3 g мирабегрон гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване (830 mg мирабегрон).

След реконституиране всяка бутилка съдържа 105 ml перорална суспензия. Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 8 mg мирабегрон.

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml перорална суспензия съдържа 0,5 mg етил парахидроксибензоат (E214).

Всеки ml перорална суспензия съдържа 1,4 mg метил парахидроксибензоат (E218).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване

Жълтеникаво-бели гранули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Betmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване са показани за лечение на неврогенна свръхактивност на детрузора (Neurogenic detrusor overactivity, NDO) при педиатрични пациенти на възраст от 3 до под 18 години.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

При педиатрични пациенти на възраст от 3 до под 18 години с NDO може да се прилагат Betmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване или Betmiga таблетки с удължено освобождаване въз основа на телесното тегло на пациента.

Препоръчителната доза Betmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване се определя въз основа на теглото на пациента и трябва да се прилага веднъж дневно с храна. Лечението трябва да започне с препоръчителната начална доза. След това дозата може да се увеличи до най-ниската ефективна доза. Максималната доза не трябва да се превишава. Пациенти, достигнали по време на лечението 35 kg или повече, могат да преминат от перорална суспензия към таблетна форма, ако могат да погълтат таблетки. Пациенти, при които е прилагана доза от 6 ml перорална суспензия могат да преминат към таблетки с доза от 25 mg, а пациенти, при които е прилагана доза от 10 ml перорална суспензия могат да преминат към таблетки с доза 50 mg. При дългосрочно лечение, пациентите трябва да бъдат периодично оценявани за необходимостта от продължаване на лечението и за потенциална корекция на дозата, поне веднъж годишно или по-често, ако е показано.

Следващата таблица предоставя дозите перорална суспензия според диапазона на телесното

тегло.

Таблица 1: Препоръки за прилагане веднъж дневно на пероралната суспензия при педиатрични пациенти с NDO на възраст от 3 до под 18 години според телесното тегло на пациента

Диапазон на телесно тегло (kg)	Начална доза (ml)	Максимална доза (ml)
11 до < 22	3	6
22 до < 35	4	8
≥ 35	6	10

Пропуснатата доза

Пациентите трябва да бъдат обучени да приемат всяка пропуснатата доза, освен ако не са изминали повече от 12 часа от пропускането на дозата. Ако са изминали повече от 12 часа, пропуснатата доза може да не се приеме, а следващата доза трябва да бъде приета в обичайното време.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Vetmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване не е проучвана при пациенти с терминално бъбречно заболяване (ESRD) (изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m²), при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа, или такива с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) и затова не се препоръчва употребата ѝ при тези популации пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Следната таблица дава препоръки за прилагане веднъж дневно при педиатрични пациенти с NDO на възраст от 3 до под 18 години с бъбречно или чернодробно увреждане според телесното тегло (вж. точки 4.4 и 5.2).

Таблица 2: Препоръки за прилагане веднъж дневно на пероралната суспензия при педиатрични пациенти с NDO на възраст от 3 до под 18 години с бъбречно или чернодробно увреждане според телесното тегло на пациента

Параметър	Класификация	Диапазон на телесно тегло (kg)	Начална доза (ml)	Максимална доза (ml)
Бъбречно увреждане ⁽¹⁾	Леко/умерено*	11 до < 22	3	6
		22 до < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Тежко**	11 до < 22	3	3
		22 до < 35	4	4
		≥ 35	6	6
ESRD	Не се препоръчва			
Чернодробно увреждане ⁽²⁾	Леко*	11 до < 22	3	6
		22 до < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Умерено**	11 до < 22	3	3
		22 до < 35	4	4
		≥ 35	6	6
Тежко	Не се препоръчва			

1. Леко/умерено: eGFR 30 до 89 ml/min/1,73 m²; тежко: eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

2. Леко: Child-Pugh клас A; умерено: Child-Pugh клас B; тежко: Child-Pugh клас C.

* При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане или леко чернодробно увреждане, получавачи съпътстващо мощни СУРЗА инхибитори, препоръчителната доза не надвишава

началната доза.

** Не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане или умерено чернодробно увреждане, получаващи съпътстващо мощни инхибитори на СУРЗА.

Пол

Не се налага корекция на дозата в зависимост от пола.

Педиатрична популация

Свърхактивен пикочен мехур

Безопасността и ефикасността на мирабегрон при деца под 18-годишна възраст със СПМ не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръка за дозировката не може да бъде дадена.

Неврогенна свърхактивност на детрузора

Безопасността и ефикасността на мирабегрон при деца под 3-годишна възраст все още не са установени.

Начин на приложение

Мирабегрон гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване е предназначен за перорално приложение и трябва да се приема веднъж дневно с храна.

Преди приложение гранулите трябва да се реконституират в 100 ml вода. Ако е предоставена мерителна чашка, тя трябва да се използва за измерване на обема на водата за реконституиране. За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6. След реконституиране пероралната суспензия е с бледокафеникаво-жълт цвят.

Използвайте спринцовката за перорални форми и адапторът, предоставени с Betmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване, за измерване и прилагане на правилната доза.

4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка неконтролирана хипертония, дефинирана като систолно кръвно налягане ≥ 180 mmHg и/или диастолно кръвно налягане ≥ 110 mmHg.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Бъбречно увреждане

Мирабегрон не е проучван при пациенти с ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) или при пациенти, нуждаещи се от хемодиализа, и затова не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²) данните са ограничени; при тази популация се препоръчва доза не по-висока от началната такава въз основа на фармакокинетично проучване (вж. точка 5.2). Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²), получаващи съпътстващо мощни инхибитори на СУРЗА (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

Мирабегрон не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) и затова не се препоръчва за приложение при тази популация пациенти. Този лекарствен продукт не се препоръчва за употреба при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), получаващи съпътстващо мощни инхибитори на СУРЗА (вж. точка 4.5).

Хипертония

Мирабегрон може да повиши кръвното налягане при педиатрични пациенти. Повишаването на кръвното налягане могат да бъде по-значително при деца (на възраст от 3 до под 12 години), отколкото при юноши (на възраст от 12 до под 18 години). Кръвното налягане трябва да бъде измервано в началото и периодично по време на лечението с мирабегрон.

Пациенти с вроден или придобит удължен QT интервал

Мирабегрон в терапевтични дози не показва клинично значимо удължаване на QT интервала при клинични проучвания (вж. точка 5.1). Въпреки това, тъй като в тези проучвания не са включвани пациенти с известна анамнеза за удължаване на QT интервала или пациенти, които приемат лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала, ефектите на мирабегрон при тези пациенти не са известни. Когато прилагате мирабегрон на тези пациенти се изисква повишено внимание.

Пациенти с обструкция на изхода на пикочния мехур и пациенти, приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за свръхактивен пикочен мехур (СПМ)

По време на постмаркетинговия опит при пациенти, приемащи мирабегрон, е съобщено за задръжка на урина при пациенти с обструкция на изхода на пикочния мехур (ОИПМ) и при пациенти, приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за лечение на СПМ. Контролирано клинично проучване за безопасност при пациенти с ОИПМ не показва повишена задръжка на урина при пациенти, лекувани с мирабегрон; въпреки това мирабегрон трябва да се прилага с внимание при пациенти с клинично значима ОИПМ. Мирабегрон трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, приемащи антиму斯卡ринови лекарствени продукти за лечение на СПМ.

Помощни вещества

Мирабегрон гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване съдържа етил парахидроксибензоат (E214) и метил парахидроксибензоат (E218). Това може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 10 ml перорална суспензия, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro данни

Мирабегрон се транспортира и метаболизира по различни пътища. Мирабегрон е субстрат за цитохром P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, бутирилхолинестераза, уридиндифосфат-глюкороносилтрансфераза (UGT), ефлуксияния транспортер P-гликопротеин (P-gp) и инфлуксияните органични катионни транспортери (OCT) OCT1, OCT2 и OCT3. Проучвания на мирабегрон с използване на човешки чернодробни микросоми и рекомбинантни човешки CYP ензими показват, че мирабегрон е умерен и време-зависим инхибитор на CYP2D6 и слаб инхибитор на CYP3A. Мирабегрон инхибира P-gp-медирания лекарствен транспорт при високи концентрации.

In vivo данни

Взаимодействия от типа лекарство-лекарство

Ефектът на едновременно приложени лекарствени продукти върху фармакокинетиката на мирабегрон и ефектът на мирабегрон върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти е изпитван в проучвания с еднократно и многократно прилагане. Повечето взаимодействия от

типа лекарство-лекарство са изпитвани, като се използва доза мирабегрон от 100 mg, приложена под формата на таблетки като перорална контролирана абсорбционна система (OCAS). Проучванията за взаимодействия на мирабегрон с метопролол и с метформин, използват мирабегрон с незабавно освобождаване (IR) 160 mg.

Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия между мирабегрон и лекарствени продукти, които инхибират, индуцират или са субстрат на един от CYP изоензимите или транспортерите, с изключение на инхибиторния ефект на мирабегрон върху метаболизма на субстратите на CYP2D6.

Ефект на ензимни инхибитори

При здрави доброволци експозицията на мирабегрон (AUC) се увеличава 1,8 пъти при наличие на мощния инхибитор на CYP3A/P-гр кетоконазол. Не е необходима корекция на дозата, когато мирабегрон се комбинира с инхибитори на CYP3A и/или P-гр. Но при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (eGFR 30 до 89 ml/min/1,73 m²) или леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A), които получават съпътстващо мощни CYP3A инхибитори, като итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин, препоръчителната доза е не по-висока от началната такава (вж. точка 4.2). Мирабегрон не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (eGFR 15 до 29 ml/min/1,73 m²) или при пациенти с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B), получаващи съпътстващо мощни инхибитори на CYP3A (вж. точки 4.2 и 4.4).

Ефект на ензимни индуктори

Вещества, които са индуктори на CYP3A или на P-гр, намаляват плазмените концентрации на мирабегрон. Не е необходима корекция на дозата за мирабегрон, когато се прилага с терапевтични дози рифампицин или други индуктори на CYP3A или P-гр.

Ефект на CYP2D6 полиморфизъм

Генният полиморфизъм на CYP2D6 има минимално влияние върху средната плазмена експозиция на мирабегрон (вж. точка 5.2). Взаимодействия на мирабегрон с познати CYP2D6 инхибитори не се очакват и не са проучвани. Не е необходима корекция на дозата на мирабегрон, когато се прилага със CYP2D6 инхибитори или при пациенти, които са слаби метаболитатори на CYP2D6.

Ефект на мирабегрон върху CYP2D6 субстрати

При здрави доброволци инхибиторният потенциал на мирабегрон по отношение на CYP2D6 е умерен, а CYP2D6 активността се възстановява в рамките на 15 дни след спиране на мирабегрон. Многократното прилагане на мирабегрон с незабавно освобождаване веднъж дневно води до 90% увеличение на C_{max} и 229% увеличение на AUC на единична доза метопролол. Многократното прилагане на мирабегрон веднъж дневно води до 79% увеличение на C_{max} и 241% увеличение на AUC на единична доза дезипрамин.

Препоръчва се повишено внимание, ако мирабегрон се прилага едновременно с лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс и значимо метаболизиращи от CYP2D6, като тиоридазин, клас 1C антиаритмични средства (напр. флекаинид, пропafenон) и трициклични антидепресанти (напр. имипрамин, дезипрамин). Препоръчва се също повишено внимание, ако мирабегрон се прилага едновременно със CYP2D6 субстрати, които са с индивидуално титриране на дозата.

Ефект на мирабегрон върху транспортерите

Мирабегрон е слаб инхибитор на P-гр. Мирабегрон увеличава C_{max} и AUC на P-гр субстрата дигоксин, съответно с 29% и 27%, при здрави доброволци. При пациенти, които започват лечение с комбинация на мирабегрон и дигоксин, в началото трябва да се назначи най-ниската доза дигоксин. Серумните концентрации на дигоксин трябва да се проследят и използват за титриране на дозата на дигоксин, за да се получи желаният клиничен ефект. Потенциалът за инхибиране на P-гр от мирабегрон трябва да се има предвид, когато мирабегрон се комбинира с чувствителни P-гр субстрати, напр. дабигатран.

Други взаимодействия

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия, когато мирабегрон се прилага едновременно с терапевтични дози солифенацин, тамсулозин, варфарин, метформин или комбинирани перорални лекарствени продукти за контрацепция, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел. Не се препоръчва корекция на дозата.

Увеличението на експозицията на мирабегрон поради взаимодействия от типа лекарство-лекарство може да се свърже с увеличение на пулсовата честота.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Vetmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на мирабегрон при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Vetmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване не се препоръчва по време на бременност.

Кърмене

Мирабегрон се екскретира в млякото при гризачи и затова се предполага, че е наличен в кърмата при хора (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания, за да се оцени влиянието на мирабегрон върху отделянето на кърма при хора, неговото наличие в човешката кърма или неговите ефекти върху кърмачето.

Vetmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Не са налице свързани с лечението ефекти на мирабегрон върху фертилитета при животни (вж. точка 5.3). Ефектът на мирабегрон върху фертилитета при хора не е установен.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Vetmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на мирабегрон таблетки е оценена при 8 433 възрастни пациенти със СПМ, от които 5 648 получават поне една доза мирабегрон в клинична програма фаза 2/3, а 622 пациенти получават мирабегрон за поне 1 година (365 дни). При трите 12-седмични, фаза 3, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания 88% от пациентите завършват лечението с този лекарствен продукт, а 4% от пациентите го преустановяват поради нежелани събития.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени по тежест.

Най-честите нежелани лекарствени реакции, съобщавани при възрастни пациенти, лекувани с мирабегрон 50 mg, по време на трите 12-седмични, фаза 3, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, са тахикардия и инфекции на пикочните пътища. Честотата на тахикардия е 1,2% при пациенти, получаващи мирабегрон 50 mg. Тахикардията води до преустановяването му при 0,1% от пациентите, получаващи мирабегрон 50 mg. Честотата на инфекции на пикочните пътища е 2,9% при пациенти, получаващи мирабегрон 50 mg. Инфекциите на пикочните пътища не водят до преустановяването му при нито един от пациентите, получаващи мирабегрон 50 mg. Сериозните нежелани реакции включват предсърдно мъждене (0,2%).

Нежеланите реакции, наблюдавани по време на 1-годишното (дългосрочно) проучване с активна контрола (мускаринов антагонист) са подобни по тип и тежест на тези, наблюдавани през трите 12-седмични, фаза 3, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблицата по-долу отразява нежеланите реакции, наблюдавани с мирабегрон при възрастни със СПМ при три 12-седмични, фаза 3, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания.

Честотата на нежелани реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

MedDRA системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища	Вагинална инфекция Цистит			
Психични нарушения					Безсъние* Състояние на обърканост*
Нарушения на нервната система	Главоболие* Замаяност*				
Нарушения на очите			Оток на клепачите		
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Сърцебиене Предсърдно мъждене			
Съдови нарушения				Хипертонична криза*	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене* Констипация* Диария*	Диспепсия Гастрит	Оток на устните		
Хепатобилиарни нарушения		Повишена GGT Повишена AST Повишена ALT			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария Обрив Макулозен обрив	Левкоцитокластичен васкулит Пурпура Ангиоедем*		

MedDRA системно-органен клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).
		Папулозен обрив Сърбеж			
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Оток на става			
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Ретенция на урина*		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите		Вулвовагинален сърбеж			
Изследвания		Повишено артериално налягане			

*наблюдавани по време на постмаркетинговия опит

Педиатрична популация

Безопасността на мирабегрон перорална суспензия и таблетки е оценена при 86 педиатрични пациенти на възраст от 3 до под 18 години с неврогенна свръхактивност на детрузора в 52-седмично, отворено, контролирано спрямо изходно ниво, многоцентрово проучване за титриране на дозата. Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани при педиатричната популация, са инфекция на пикочните пътища, констипация и гадене.

Не са съобщавани тежки нежелани реакции при педиатрични пациенти с NDO.

Безопасността на мирабегрон таблетки и перорална суспензия е оценена при 26 педиатрични пациенти на възраст от 5 до под 18 години със свръхактивен пикочен мехур в 12-седмично, двойносляпо, рандомизирано, многоцентрово, паралелно групово, плацебо-контролирано проучване с последователно титриране на дозата. Най-често съобщаваните нежелани реакции, наблюдавани при педиатричната популация, са назофарингит, умора и промяна в настроението.

Като цяло профилът на безопасност при деца и юноши е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Мирабегрон е прилаган на здрави възрастни доброволци в единични дози до 400 mg.

Съобщените нежелани събития при тази доза включват сърцебиене (1 от 6 участници) и повишена пулсова честота, надвишаваща 100 удара в минута (bpm) (3 от 6 участници). Многократно прилагане на мирабегрон до 300 mg дневно за 10 дни показва увеличение на пулсовата честота и систолното артериално налягане, когато се прилага при здрави възрастни доброволци.

Лечението при предозиране трябва да е симптоматично и поддържащо. В случай на предозиране се препоръчва проследяване на пулсовата честота, артериалното налягане и ЕКГ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, лекарства за лечение на често уриниране и уринарна инконтиненция, АТС код: G04BD12.

Механизъм на действие

Мирабегрон е мощен и селективен бета 3-адренорецепторен агонист. Мирабегрон показва отпускане на гладката мускулатура на пикочния мехур в изолирани тъкани на плъхове и хора, повишава концентрациите на цикличен аденозин монофосфат (сАМР) в тъкан от пикочен мехур на плъх и показва отпускателен ефект по отношение на пикочния мехур при модели на функция на пикочния мехур при плъхове. Мирабегрон повишава средния отделен обем урина за една микция и намалява честотата на непродуктивните контракции, без да повлиява налягането на отделяне или остатъчната урина при модели на свръхактивност на пикочния мехур при плъхове. При модели при маймуни мирабегрон показва намалена честота на уриниране. Тези резултати показват, че мирабегрон подобрява функцията за съхранение на урина чрез стимулиране на бета 3-адренорецепторите в пикочния мехур.

По време на фазата на съхранение на урина, когато урината се натрупва в пикочния мехур, преобладава стимулацията на симпатиковите нерви. От нервните окончания се отделя норадреналин, водещ предимно до активиране на бета-адренорецепторите в мускулатурата на пикочния мехур и следва отпускане на гладката мускулатура на пикочния мехур. По време на фазата на изпразване на пикочния мехур той е предимно под контрола на парасимпатиковата нервна система. Ацетилхолинът, освободен от тазовите нервни окончания, стимулира холинергичните M2 и M3 рецептори, включително контракцията на пикочния мехур. Активирането на пътя M2 също инхибира индуцираното от бета 3-адренорецепторите повишаване на сАМР. Следователно стимулацията на бета 3-адренорецепторите не трябва да повлиява на процеса на изпразване. Това е потвърдено при плъхове с парциална обструкция на уретрата, където мирабегрон намалява честотата на непродуктивните контракции, без да се засяга отделеният обем урина за една микция, налягането на изпразване или обемът на остатъчната урина.

Фармакодинамични ефекти

Уродинамика

Мирабегрон при дози от 50 mg и 100 mg веднъж дневно за 12 седмици при мъже със симптоми от страна на долните пикочни пътища (СДПП) и обструкция на изхода на пикочния мехур (ОИПМ) не показва ефект по отношение на параметрите при цистометрия и е безопасен и с добра поносимост. Ефектите на мирабегрон върху максималната скорост на потока и детрузорното налягане при максимална скорост на потока са оценени в това уродинамично проучване, включващо 200 пациенти от мъжки пол със СДПП и ОИПМ. Приложението на мирабегрон в дози от 50 mg и 100 mg веднъж дневно за 12 седмици не повлиява негативно максималната скорост на потока или детрузорното налягане при максимална скорост на потока. В това проучване с пациенти мъже със СДПП/ОИПМ адаптираната средна (SE) промяна от изходно ниво до края на лечението по отношението на остатъчния обем след отделяне (ml)

е 0,55 (10,702), 17,89 (10,190) и 30,77 (10,598) съответно за групите на лечение с плацебо, мирабегрон 50 mg и мирабегрон 100 mg.

Ефект върху QT интервала

Мирабегрон в дози от 50 mg или 100 mg няма ефект по отношение на индивидуално коригиран за сърдечна честота QT интервал, (QTcI интервал), когато се оценява по пол или в групата като цяло.

Задълбочено проучване по отношение на QT интервала (Thorough QT, TQT) (n=164 здрави мъже и n=153 здрави жени доброволци на средна възраст 33 години) оценява ефекта от многократно перорално прилагане на мирабегрон в показаната доза (50 mg веднъж дневно) и две супратерапевтични дози (100 и 200 mg веднъж дневно) върху QTcI интервала. Супратерапевтичните дози представляват съответно приблизително 2,6 и 6,5 пъти експозицията на терапевтичната доза. Единичната доза от 400 mg моксифлоксацин е използвана като положителна контрола. Всяко дозово ниво на мирабегрон и моксифлоксацин е оценявано в отделно рамо на лечение, включващо плацебо-контрола (паралелен кръстосан дизайн). Както за мъжете, така и за жените, приели мирабегрон 50 mg и 100 mg, горната граница на едностранния 95% доверителен интервал не надвишава 10 msec във всяка времева точка за най-голямата, отнесена към времето средна разлика спрямо плацебо по отношение на QTcI интервала. При жени, приели мирабегрон в доза 50 mg, средната разлика спрямо плацебо по отношение на QTcI интервала 5 часа след приема е 3,67 msec (горна граница на едностранния 95% CI е 5,72 msec). При мъжете разликата е 2,89 msec (горна граница на едностранния 95% CI е 4,90 msec). При доза мирабегрон 200 mg QTcI интервалът не надвишава 10 msec във всяка времева точка при мъже, докато при жените горната граница на 95% доверителен интервал надвишава 10 msec между 0,5 – 6 часа, с максимална разлика от плацебо на час 5, когато средният ефект е 10,42 msec (горна граница на едностранния 95% CI е 13,44 msec). Резултатите за QTcF и QTcIf са в съответствие с QTcI.

В това TQT проучване мирабегрон повишава дозозависимо сърдечната честота при ЕКГ в изпитвания дозов диапазон от 50 mg до 200 mg. Максималната средна разлика спрямо плацебо в сърдечната честота е в рамките на 6,7 bpm с мирабегрон 50 mg до 17,3 bpm с мирабегрон 200 mg при здрави лица.

Ефекти върху пулсовата честота и кръвното налягане при възрастни пациенти със СПМ

При пациенти със СПМ (средна възраст 59 години) в хода на три 12-седмични, фаза 3, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, получаващи мирабегрон 50 mg веднъж дневно, е наблюдавано повишение в средната разлика спрямо плацебо от приблизително 1 bpm за пулсова честота и приблизително 1 mmHg или по-малко за систолно артериално налягане/диастолно артериално налягане (SBP/DBP). Промените в пулсовата честота и артериалното налягане са обратими след спиране на лечението.

Ефекти върху кръвното налягане при педиатрични пациенти с NDO

Мирабегрон може да повиши кръвното налягане при педиатрични пациенти. Повишаването на кръвното налягане може да бъде по-значително при деца (на възраст от 3 до под 12 години), отколкото при юноши (на възраст от 12 до под 18 години). Кръвното налягане трябва да се измерва в началото и периодично по време на лечението с мирабегрон.

Ефект върху вътреочното налягане (ВОН)

Мирабегрон 100 mg веднъж дневно не повишава ВОН при здрави възрастни лица след 56 дни лечение. При фаза 1 проучване за оценяване на ефекта на мирабегрон върху ВОН чрез апланационна тонометрия по Goldmann при 310 здрави лица доза мирабегрон 100 mg показва не по-малка ефикасност спрямо плацебо по отношение на първичната крайна точка за разлика между лечението по отношение на средна промяна от изходно ниво до ден 56 в средното ВОН на лицата; горната граница на двустранния 95% CI за разлика между лечението, мирабегрон 100 mg и плацебо, е 0,3 mmHg.

Клинична ефикасност и безопасност

Свърхактивен пикочен мехур при възрастни пациенти

Ефикасността на мирабегрон е оценена в три фаза 3 рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, 12-седмични проучвания за лечение на свърхактивен пикочен мехур със симптоми на неотложност и често уриниране със или без инконтиненция. Включени са пациенти, жени (72%) и мъже (28%), на средна възраст 59 години (между 18 – 95 години). Популацията в проучването се състои от приблизително 48% пациенти без предходно антиму斯卡риново лечение, както и приблизително 52% пациенти, лекувани преди това с антиму斯卡ринови лекарствени продукти. В едно проучване 495 пациенти са получили активна контрола (толтередин с удължено освобождаване).

Съставните първични крайни точки за ефикасност са (1) промяна от изходно ниво до края на лечението в средния брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа и (2) промяна от изходно ниво до края на лечението в средния брой уринирания за 24 часа въз основа на 3-дневен дневник за уриниране. Мирабегрон показва статистически значимо по-голямо подобрене в сравнение с плацебо за двете съставни първични крайни точки, както и по отношение на вторичните крайни точки (вж. Таблици 3 и 4).

Таблица 3: Съставни първични и избрани вторични крайни точки за ефикасност в края на лечението от сборни проучвания при възрастни

Параметър	Сборни проучвания (046, 047, 074)	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Среден брой епизоди на инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Съставна първична)		
n	878	862
Средно изходно ниво	2,73	2,71
Средна промяна от изходно ниво*	-1,10	-1,49
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-стойност	--	< 0,001‡
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS) (Съставна първична)		
n	1 328	1 324
Средно изходно ниво	11,58	11,70
Средна промяна от изходно ниво*	-1,20	-1,75
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-стойност	--	< 0,001‡
Среден обем отделена урина (ml) на уриниране (FAS) (Вторична)		
n	1 328	1 322
Средно изходно ниво	159,2	159,0
Средна промяна от изходно ниво*	9,4	21,4
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-стойност	--	< 0,001‡
Средно ниво на неотложност (FAS) (Вторична)		
n	1 325	1 323
Средно изходно ниво	2,39	2,42
Средна промяна от изходно ниво*	-0,15	-0,26
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-стойност	--	< 0,001‡
Среден брой епизоди на инконтиненция при неотложност за 24 часа (FAS-I) (Вторична)		
n	858	834
Средно изходно ниво	2,42	2,42
Средна промяна от изходно ниво*	-0,98	-1,38
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-стойност	--	< 0,001‡
Среден брой епизоди с неотложност степени 3 или 4 за 24 часа (FAS) (Вторична)		
n	1 324	1 320

Параметър	Сборни проучвания (046, 047, 074)	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Средно изходно ниво	5,61	5,80
Средна промяна от изходно ниво*	-1,29	-1,93
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-стойност	--	< 0,001‡
Удовлетвореност от лечението – визуална аналогова скала (FAS) (Вторична)		
n	1 195	1 189
Средно изходно ниво	4,87	4,82
Средна промяна от изходно ниво*	1,25	2,01
Средна разлика спрямо плацебо* (95% CI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-стойност	--	< 0,001†

Сборните проучвания се състоят от проучвания 046 (Европа/Австралия), 047 (Северна Америка [NA]) и 074 (Европа/NA).

* Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол и проучване.

† Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 без мултиплицирано адаптиране.

‡ Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицирано адаптиране.

FAS (Full analysis set): цялата анализирана група, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарството в двойно-сляпото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходно ниво.

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

CI: доверителен интервал

Таблица 4: Съставни първични и избрани вторични крайни точки за ефикасност в края на лечението за проучвания 046, 047 и 074 при възрастни

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толгеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
Среден брой епизоди на инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Съставна първична)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Средно изходно ниво	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Средна промяна от изходно ниво*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% доверителен интервал	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-стойност	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS) (Съставна първична)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Средно изходно ниво	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Средна промяна от изходно ниво*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% доверителен интервал	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-стойност	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Среден обем отделена урина (ml) на уриниране (FAS) (Вторична)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Средно изходно ниво	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Средна промяна от	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7

Параметър	Проучване 046			Проучване 047		Проучване 074	
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толгеродин ER 4 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg
изходно ниво*							
Средна разлика спрямо плацебо*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% доверителен интервал	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-стойност	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Средно ниво на неотложност (FAS) (Вторична)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Средно изходно ниво	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Средна промяна от изходно ниво*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% доверителен интервал	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-стойност	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Среден брой епизоди на неотложна инконтиненция за 24 часа (FAS-I) (Вторична)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Средно изходно ниво	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Средна промяна от изходно ниво*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% доверителен интервал	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-стойност	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Среден брой епизоди с неотложност степени 3 или 4 за 24 часа (FAS) (Вторична)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Средно изходно ниво	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Средна промяна от изходно ниво*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% доверителен интервал	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-стойност	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Удовлетвореност от лечението – визуална аналогова скала (FAS) (Вторична)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Средно изходно ниво	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Средна промяна от изходно ниво*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Средна разлика спрямо плацебо*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% доверителен интервал	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-стойност	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол и географски регион.

† Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 без мултиплицидно адаптиране.

‡ Статистически значимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицидно адаптиране.

§ Статистически незначимо превъзходство, сравнено с плацебо, при ниво 0,05 с мултиплицидно адаптиране.

FAS (Full analysis set): цялата анализирана група, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарството в двойносляпото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходно ниво.

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

Мирабегрон 50 mg веднъж дневно е ефективен в първата измерена времева точка на седмица 4 и ефикасността се запазва през 12-седмичния период на лечение. Рандомизирано, с активна контрола, дългосрочно проучване показва, че ефикасността се запазва в продължение на едногодишен период на лечение.

Субективно подобрение при измерване на качество на живот, свързано със здравето
При три 12-седмични, фаза 3, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания лечението на симптомите на СПМ с мирабегрон веднъж дневно води до статистически значимо подобрение в сравнение с плацебо по отношение на следните показатели за качество на живот, свързано със здравето: удовлетвореност от лечението и притеснителна симптоматика.

Ефикасност при пациенти със или без предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ
Доказана е ефикасността при пациенти със или без предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ. Освен това мирабегрон показва ефикасност при пациенти, които преди са прекратили антиму斯卡риновото лечение на СПМ поради недостатъчен ефект (вж. Таблица 5).

Таблица 5: Съставни първични крайни точки за ефикасност при възрастни пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ

Параметър	Сборни проучвания (046, 047, 074)		Проучване 046		
	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Плацебо	Мирабегрон 50 mg	Толтеродин ER 4 mg
Пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ					
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Средно изходно ниво	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Средна промяна от изходно ниво*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% доверителен интервал	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Средно изходно ниво	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Средна промяна от изходно ниво*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% доверителен интервал	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Пациенти с предхождащо антиму斯卡риново лечение на СПМ, което е спряно поради недостатъчен ефект					
Среден брой на епизодите на инконтиненция за 24 часа (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Средно изходно ниво	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Средна промяна от изходно ниво*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% доверителен интервал	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Среден брой уринирания за 24 часа (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Средно изходно ниво	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Средна промяна от изходно ниво*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Средна разлика спрямо плацебо*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% доверителен интервал	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Сборните проучвания се състоят от проучване 046 (Европа/Австралия), 047 (Северна Америка [NA]) и 074 (Европа/NA).

* Средно на най-малките квадрати, коригирано за изходно ниво, пол, проучване, подгрупа и подгрупа по взаимодействие на лечението при сборни проучвания и средно на най-малките

квадрати, коригирано за изходно ниво, пол, географски регион, подгрупа и подгрупа по взаимодействие на лечението при проучване 046.

FAS (Full analysis set): цялата анализирана група, всички рандомизирани пациенти, които са взели поне 1 доза от лекарството в двойно-сляпото проучване и които имат измерване на уринирането в дневника на изходно ниво и поне 1 измерване на уринирането в дневника за измерване на уринирането след изходно ниво.

FAS-I: Подгрупа от FAS, която също е имала поне 1 епизод на инконтиненция в дневника на изходно ниво.

Неврогенна свръхактивност на детрузора при педиатрични пациенти

Ефикасността на мирабегрон перорална суспензия и таблетки е оценена в 52-седмично, отворено, контролирано спрямо изходно ниво, многоцентрово проучване за титриране на дозата при лечение на NDO при педиатрични пациенти. Пациентите са диагностицирани с NDO с неволеви контракции на детрузора с повишено детрузорно налягане над 15 cm H₂O и са подложени на чиста интермитентна катетеризация (CIC). Пациенти ≥ 35 kg са приемали таблетки, а пациенти < 35 kg (или ≥ 35 kg, които не могат да приемат таблетки) са приемали перорална суспензия. При всички пациенти мирабегрон е прилаган перорално веднъж дневно с храна. Началната доза е една таблетка от 25 mg или между 3 – 6 ml перорална суспензия (в зависимост от теглото на пациента). Тази доза е титрирана до една таблетка от 50 mg или между 6 – 11 ml перорална суспензия (в зависимост от телесното тегло). Периодът на титриране на дозата е максимум 8 седмици, последван от период на поддържане на дозата от поне 52 седмици.

Общо 86 пациенти на възраст от 3 до под 18 години са получавали мирабегрон. От тях 71 пациенти са завършили лечението до 24-та седмица, а 70 са завършили 52-седмично лечение. Общо 68 пациенти са имали валидни уродинамични измервания за оценка на ефикасността. Популацията по проучването включва 39 (45,3%) от мъжки пол и 47 (54,7%) от женски пол. Оптимизираната поддържаща доза в тази популация в проучването включва при 94% от пациентите – максималната доза и при 6% от пациентите – началната доза.

Най-честите (при повече от 10% от всички пациенти) подлежащи заболявания, свързани с NDO, при деца и юноши, включени в проучването, са вродена аномалия на централната нервна система (съответно 54,5% и 48,4%), менингомиелоцеле (съответно 27,3% и 19,4%) и спина бифида (съответно 10,9% и 12,9%). При юношите 12,9% са имали увреждане на гръбначния мозък.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната спрямо началното ниво на максималния цистометричен капацитет (maximum cystometric capacity, MCC) след 24 седмици лечение с мирабегрон. Подобрения в MCC са наблюдавани при всички групи пациенти (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Първична крайна точка за ефикасност при педиатрични пациенти с NDO

Параметър	Деца на възраст от 3 до < 12 години (N=43)* Средно (SD)	Юноши на възраст от 12 до < 18 години (N=25)* Средно (SD)
Максимален цистометричен капацитет (ml)		
Изходно ниво	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Седмица 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Промяна от изходно ниво	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% доверителен интервал	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N е броят пациенти, които са приели поне една доза и са показали валидни стойности за MCC на изходно ниво и седмица 24.

Вторичните крайни точки за ефикасност включват промяна от изходното ниво в комплайънс на пикочния мехур, брой свръхактивни контракции на детрузора, детрузорно налягане в края на пълненето на пикочния мехур, обем на пикочния мехур преди първата контракция на

детрузора, дневен максимален обем на катетеризираната урина и дневен брой епизоди на инконтиненция след 24 седмици лечение с мирабегрон (вж. Таблица 7).

Таблица 7: Вторични крайни точки за ефикасност при педиатрични пациенти с NDO

Параметър	Деца на възраст от 3 до < 12 години (N=43)* Средно (SD)	Юноши на възраст от 12 до < 18 години (N=25)* Средно (SD)
Комплайънс на пикочния мехур (ml/cm H₂O)†		
Изходно ниво	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Седмица 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Промяна от изходно ниво	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% доверителен интервал	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Брой свръхактивни контракции на детрузора (> 15 cm H₂O)†		
Изходно ниво	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Седмица 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Промяна от изходно ниво	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% доверителен интервал	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Детрузорно налягане (cm H₂O) в края на пълненето на пикочния мехур†		
Изходно ниво	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Седмица 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Промяна от изходно ниво	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% доверителен интервал	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Обем на пикочния мехур преди първата контракция на детрузора (> 15 cm H₂O)†		
Изходно ниво	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Седмица 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Промяна от изходно ниво	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% доверителен интервал	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Дневен максимален обем катетеризирана урина (ml)†		
Изходно ниво	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Седмица 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Промяна от изходно ниво	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% доверителен интервал	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Дневен брой епизоди на инконтиненция†		
Изходно ниво	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Седмица 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Промяна от изходно ниво	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% доверителен интервал	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N е броят пациенти, които са приели поне една доза и са показали валидни стойности за МСС на изходно ниво и седмица 24.

† Брой пациенти (деца/юноши) с налични данни както на изходно ниво, така и на седмица 24; комплайънс на пикочния мехур: n=33/21; брой свръхактивни контракции на детрузора: n=36/22; детрузорно налягане в края на пълненето на пикочния мехур: n=36/22; обем на пикочния мехур преди първата контракция на детрузора: n=38/24; дневен максимален обем катетеризирана урина: n=41/23; дневен брой епизоди на инконтиненция: n=26/21.

Съобщенията от пациента или клинициста крайни точки по въпросник включват приемливост, промяна от изходното ниво във въпросника за инконтиненция при деца (Pediatric Incontinence Questionnaire, PIN-Q), промяна от изходното ниво по скалата за общо впечатление на пациента за тежест (Patient Global Impression of Severity Scale, PGI-S) и общо впечатление на клинициста за промяна (CGI-C) (вж. Таблица 8).

Таблица 8: Съобщени от пациента или клинициста крайни точки по въпросник при педиатрични пациенти с NDO

Параметър	Деца на възраст от 3 до < 12 години (N=43)* Средно (SD)	Юноши на възраст от 12 до < 18 години (N=25)* Средно (SD)
Оценка по въпросника за инконтиненция при деца (PIN-Q)†		
Изходно ниво	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Седмица 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Промяна от изходното ниво	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% доверителен интервал	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Оценка по скалата за общо впечатление на пациента за тежест (PGI-S)†		
Изходно ниво	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Седмица 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Промяна от изходното ниво	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% доверителен интервал	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Общо впечатление на клинициста за промяна (CGI-C) на седмица 24, N (%)†		
Значително подобро	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Много подобро	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Минимално подобро	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Без промяна	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Минимално по-лошо	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Много по-лошо	0	0
Значително по-лошо	0	0

* N е броят пациенти, които са приели поне една доза и са показали валидни стойности за МСС на изходно ниво и седмица 24.

† Брой пациенти (деца/юноши) с налични данни както на изходно ниво, така и на седмица 24. Скор по PIN-Q: n=24/21, общ скор по PGI-S: n=25/22; общо CGI-C на седмица 24: n=41/24.

Педиатрична популация

Свърхактивен пикочен мехур

Ефикасността на мирабегрон таблетки и перорална суспензия е оценена в 12-седмично, двойносляпо, рандомизирано, многоцентрово, паралелно групово, плацебо-контролирано проучване с последователно титриране на дозата за лечението на СПМ при педиатрични пациенти (на възраст от 5 до под 18 години). Пациенти ≥ 35 kg са приемали таблетки, а пациенти < 35 kg (или ≥ 35 kg, които не могат да поглъщат таблетки) са приемали перорална суспензия. При всички пациенти мирабегрон е прилаган перорално веднъж дневно с храна. Началната доза е една таблетка от 25 mg или между 3 – 6 ml перорална суспензия (в зависимост от теглото на пациента). Тази доза е титрирана до една таблетка от 50 mg или между 6 – 11 ml перорална суспензия (в зависимост от телесното тегло на пациента). Титрирането на дозата към по-високата доза е извършено след 4 седмици лечение, освен ако изследователят не реши друго.

Общо 23 деца (на възраст от 5 до под 12 години) и 3 юноши (на възраст от 12 до под 18 години) са приемали лекарството по проучването: 13 участници са приемали плацебо, а 13 участници са приемали мирабегрон. Десет от 12-те участници в групата с плацебо и 9 от 11-те участници в групата с мирабегрон са завършили проучването след 12 седмици лечение.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната от изходно ниво в средния брой уринирания за 24 часа след 12 седмици лечение и е оценена само при деца (на възраст от 5 до под 12 години). Поради малкия брой участници не е възможно точно оценяване на крайните точки за ефикасност и наблюдаваните резултати са неокончателни.

Коригираната LS промяна в средната стойност (SEM) от изходно ниво до седмица 12/края на лечението в честотата на уриниранията за 24 часа е $-3,84$ (0,89) при деца на плацебо и $-1,62$ (0,89) при деца на мирабегрон. LS разликата в средната стойност (SEM) между групите на лечение (плацебо минус мирабегрон) не е статистически значима: 2,22 (1,34) (90% CI: $-0,15$, 4,59; $P = 0,121$).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Vemiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване във всички подгрупи на педиатричната популация при „Лечение на идиопатичен свърхактивен пикочен мехур“ (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Таблетки

Възрастни

След перорално приложение на мирабегрон при здрави възрастни доброволци мирабегрон се абсорбира и достига пикови плазмени концентрации (C_{max}) между 3-тия и 4-тия час. Абсолютната бионаличност се увеличава от 29% при доза от 25 mg до 35% при доза от 50 mg. В дозовия диапазон средните C_{max} и AUC се повишават повече от пропорционално на дозата. В цялата популация от възрастни мъже и жени, при 2-кратно увеличение на дозата от 50 mg до 100 mg мирабегрон, C_{max} и AUC_{tau} се повишават съответно с приблизително 2,9 и 2,6 пъти, докато при 4-кратно повишение при доза от 50 mg до 200 mg мирабегрон C_{max} и AUC_{tau} се повишават с приблизително 8,4 и 6,5 пъти. Концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 7 дни при еднократно дневно приложение на мирабегрон. След еднократно дневно приложение плазмената експозиция на мирабегрон в стационарно състояние е приблизително два пъти по-висока от тази, наблюдавана след прилагане на единична доза.

Таблетки или гранули за перорална суспензия

Педиатрична популация

Медианата на T_{max} на мирабегрон след перорално приложение на единична доза мирабегрон перорална суспензия или таблетки при пациенти след хранене е 4 – 5 часа. Популационният фармакокинетичен анализ прогнозира, че медианата на T_{max} на мирабегрон перорална суспензия или таблетки в стационарно състояние е 3 – 4 часа.

Бионаличността на пероралната суспензия е по-ниска от тази на таблетката. Съотношението на средната експозиция на популацията (AUC_{tau}) на пероралната суспензия към таблетката е приблизително 45%.

Ефект на храната върху абсорбцията

Таблетки

Възрастни

Едновременното приложение на таблетка 50 mg с богата на мазнини храна намалява C_{max} и AUC на мирабегрон съответно с 45% и 17%. Храна, бедна на мазнини, намалява C_{max} и AUC на мирабегрон съответно със 75% и 51%. При фаза 3 проучвания при възрастни мирабегрон е приложен със или без храна и е показал както безопасност, така и ефикасност. Следователно мирабегрон може да се приема със или без храна в препоръчителната доза.

Таблетки или гранули за перорална суспензия

Педиатрична популация

Популационният фармакокинетичен модел прогнозира, че пациентите, получаващи мирабегрон след хранене, ще имат AUC_{tau} в стационарно състояние 44,7% от тази на еквивалентна доза, приложена на гладно. Тази стойност е в съответствие с резултатите за AUC_{inf} , наблюдавани в проучванията с единична доза мирабегрон за ефекта на храната. Във фаза 3 проучвания при деца мирабегрон е приеман с храна и е показал както безопасност, така и ефикасност. Препоръките за дозиране се основават на очакваните експозиции след хранене. Следователно при педиатрични пациенти мирабегрон трябва да се приема с храна в препоръчителната доза.

Разпределение

Таблетки

Възрастни

Мирабегрон се разпределя екстензивно. Обемът на разпределение в стационарно състояние (V_{ss}) е приблизително 1 670 l. Мирабегрон се свързва (приблизително 71%) с плазмените протеини при хора и показва умерен афинитет към албумин и алфа-1 кисел гликопротеин. Мирабегрон се разпределя в еритроцитите. *In vitro* концентрациите на ^{14}C -мирабегрон в еритроцитите са около 2-пъти по-високи, отколкото в плазмата.

Таблетки или гранули за перорална суспензия

Педиатрична популация

Обемът на разпределение на мирабегрон е относително голям и нараства с увеличаване на телесното тегло в съответствие с алометричните принципи, базирани на популационен фармакокинетичен анализ. Възрастта, полът и популацията на пациентите не оказват влияние върху обема на разпределение след отчитане на потенциалните разлики в телесното тегло.

Биотрансформация

Мирабегрон се метаболизира по различни пътища, включително деалкилиране, окисление, (директно) глюкурониране и amidна хидролиза. Мирабегрон е главния циркулиращ компонент след единична доза ^{14}C -мирабегрон. В човешка плазма на възрастен се наблюдават два главни метаболита; и двата са фаза 2 глюкурониди, представляващи 16% и 11% от общата експозиция. Тези метаболити не са фармакологично активни.

Въз основа на *in vitro* проучванията мирабегрон е малко вероятно да инхибира метаболизма на едновременно приложени лекарствени продукти, метаболизирани от следните цитохром P450 ензими: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2E1, тъй като мирабегрон не инхибира активността на тези ензими при клинично значими концентрации. Мирабегрон не индуцира CYP1A2 или CYP3A. Мирабегрон се прогнозира, че не предизвиква клинично значимо инхибиране на OCT-медиацията на лекарствения транспорт.

Въпреки че *in vitro* проучванията предполагат роля на CYP2D6 и CYP3A4 в оксидативния метаболизъм на мирабегрон, *in vivo* резултатите показват, че тези изоензими играят ограничена роля в цялостното елиминиране. *In vitro* и *ex vivo* проучвания са показали включването на бутирилхолинестеразата, UGT и вероятно алкохолдеhidрогеназата (ADH) в метаболизирането на мирабегрон, в допълнение към CYP3A4 и CYP2D6.

CYP2D6 полиморфизъм

При здрави възрастни участници, които са генотипно лоши метаболизатори на CYP2D6 субстрати (използвани като сурогат за CYP2D6 инхибиране), средните C_{\max} и AUC_{inf} на единична доза от 160 mg мирабегрон във форма с незабавно освобождаване (IR) са 14% и 19% по-високи, отколкото при екстензивните метаболизатори, което показва че CYP2D6 генният полиморфизъм има минимално влияние върху средната плазмена експозиция на мирабегрон. Взаимодействия на мирабегрон с познати CYP2D6 инхибитори не се очакват и не са проучвани. Не е необходимо коригиране на дозата мирабегрон, когато се прилага със CYP2D6 инхибитори или при възрастни пациенти, които са лоши метаболизатори на CYP2D6.

Елиминиране

Таблетки

Възрастни

Общият телесен клирънс (CL_{tot}) от плазма е приблизително 57 l/h. Терминалният елиминационен полуживот ($t_{1/2}$) е приблизително 50 часа. Бъбречният клирънс (CL_{R}) е приблизително 13 l/h, което съответства на около 25% от CL_{tot} . Бъбречното елиминиране на мирабегрон е главно чрез активна тубулна секреция заедно с гломерулната филтрация. Уринната екскреция на непроменен мирабегрон е дозозависима и е в границите от приблизително 6,0% след дневна доза от 25 mg до 12,2% след дневна доза от 100 mg. След приложение на 160 mg ^{14}C -мирабегрон на здрави възрастни доброволци, приблизително 55% от радиоактивния маркер се откриват в урината, а 34% в изпражненията. Непромененият мирабегрон представлява 45% от радиоактивността в урината, което показва наличието на метаболити. Непромененият мирабегрон представлява по-голямата част от радиоактивността във фецеса.

Таблетки или гранули за перорална суспензия

Педиатрична популация

Очаква се, че клирънсът на мирабегрон ще се повишава с увеличаване на телесното тегло при пациентите в съответствие с алометричните принципи, базирани на популяционен фармакокинетичен анализ. Привидният клирънс се влияе значително от дозата, лекарствената форма и ефектите на храната върху относителната бионаличност. Поради тези ефекти върху

бионаличността стойностите на привидния клирънс са силно променливи, но като цяло сходни между деца и юноши въпреки разликите в телесното тегло.

Възраст

Таблетки

Възрастни

C_{\max} и AUC на мирабегрон и неговите метаболити след многократни перорални дози при доброволци в старческа възраст (≥ 65 години) са подобни на тези при млади доброволци (18 – 45 години).

Таблетки или гранули за перорална суспензия

Педиатрична популация

При пациенти на възраст от 3 до под 18 години не се очаква възрастта да окаже влияние върху основните фармакокинетични параметри на мирабегрон след отчитане на разликите в телесното тегло. Моделите, включващи възрастта, не са довели до значими подобрения във фармакокинетичния модел на педиатричната популация, което показва, че включването на телесното тегло е достатъчно, по отношение на разликите във фармакокинетиката на мирабегрон, дължащи се на възрастта.

Пол

Таблетки

Възрастни

C_{\max} и AUC са приблизително 40% до 50% по-високи при жени, отколкото при мъже. Половите различия в C_{\max} и AUC се приписват на разлики в телесното тегло и бионаличността.

Таблетки или гранули за перорална суспензия

Педиатрична популация

Полът няма значим ефект върху фармакокинетиката на мирабегрон при педиатричната популация от 3 до под 18 години.

Раса

Фармакокинетиката на мирабегрон при възрастни не се повлиява от расата.

Бъбречно увреждане

След приложение на единична доза от 100 mg мирабегрон при възрастни доброволци с леко бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 60 до 89 ml/min/1,73 m²) средните C_{\max} и AUC на мирабегрон се повишават с 6% и 31% в сравнение с възрастни доброволци с нормална бъбречна функция. При възрастни доброволци с умерено бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 30 до 59 ml/min/1,73 m²) C_{\max} и AUC се увеличават съответно с 23% и 66%. При възрастни доброволци с тежко бъбречно увреждане (eGFR-MDRD 15 до 29 ml/min/1,73 m²) средните стойности на C_{\max} и AUC са 92% и 118% по-високи. Мирабегрон не е проучван при пациенти с ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) или пациенти, нуждаещи се от хемодиализа.

Чернодробно увреждане

След приложение на единична доза от 100 mg мирабегрон при възрастни доброволци с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А) средните C_{max} и AUC на мирабегрон се увеличават с 9% и 19% в сравнение с възрастни доброволци с нормална чернодробна функция. При възрастни доброволци с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас В) средните стойности на C_{max} и AUC са 175% и 65% по-високи. Мирабегрон не е проучван при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания са определили таргетни органи за токсичност, които са в съответствие с клиничните наблюдения. Преходно повишение на чернодробните ензими и промени в хепатоцитите (некроза и намаление на гликогенните частици) са наблюдавани при плъхове, като се отбелязват и понижени плазмени нива на лептин. Повишение в сърдечната честота е наблюдавано при плъхове, зайци, кучета и маймуни. Проучванията за генотоксичност и канцерогенност не показват генотоксичен или канцерогенен потенциал *in vivo*.

Мирабегрон няма забележим ефект върху нивата на гонадотропните или половите стероидни хормони. В допълнение не са наблюдавани ефекти върху фертилитета при сублетални дози (еквивалентната доза при хора е 19 пъти по-висока от максималната препоръчителна доза при хора (MHRD)). Основните находки при проучвания на ембриофеталното развитие при зайци включват малформации на сърцето (дилатирана аорта, кардиомегалия) при системна експозиция, 36 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD. Освен това малформации на белия дроб (липсващ акцесорен лоб на белия дроб) и повишена постимплантационна загуба са наблюдавани при зайци при системна експозиция 14 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD, докато при плъхове са забелязани обратими ефекти върху осификацията (плаващи ребра, забавена осификация, намален брой на осифицираните стернални сегменти, метакарпални или метатарзални кости) при системна експозиция 22 пъти по-висока от наблюдаваната при MHRD. Наблюдаваната ембриофетална токсичност настъпва при дози, свързвани с токсичност за майката. Доказано е, че кардиоваскуларните малформации, наблюдавани при зайци, са медиирани чрез активиране на бета 1-адренорецепторите.

Общият профил на безопасност, наблюдаван при ювенилни плъхове, е сравним с този, наблюдаван при възрастни животни. Ювенилните плъхове, на които е прилаган мирабегрон перорално в продължение на 13 седмици, показват повишени чернодробни ензими с увеличение в теглото на черния дроб без хистопатологични находки при системни експозиции приблизително 12 пъти над планираната системна експозиция при деца. Проучвания за безопасност при многократни дози, проведени при ювенилни плъхове, не показват ефект върху физическото развитие или половото съзряване. Прилагането на мирабегрон от отбиването до половото съзряване няма ефект върху способността за чифтосване, фертилитета или ембриофеталното развитие. Приложението на мирабегрон повишава липолизата и консумацията на храна и намалява увеличението на телесното тегло при ювенилни плъхове.

Фармакокинетичните проучвания, проведени с радиомаркиран мирабегрон, показват, че основното съединение и/или неговите метаболити се екскретират в млякото при плъхове при нива, които са приблизително 1,7 пъти по-високи от плазмените нива 4 часа след приложение (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев полистирен сулфонат
Хлороводородна киселина, разредена
Ксантанова гума
Хипромелоза
Манитол (E421)

Магнезиев стеарат
Ацесулфам калий
Метил парахидроксибензоат (E218)
Етил парахидроксибензоат (E214)
Симетикон
Силициев диоксид, колоиден хидратиран

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворена бутилка

3 години.

След реконституиране

Съхранявайте разтворената суспензия под 25 °С до 28 дни след датата на приготвянето ѝ. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте бутилката в неотворената торбичка, за да се предпази от влага, до момента на реконституиране.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Има два вида опаковки Vetmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване, като и двата се доставят като няколко компонента за реконституиране. Единият вид съдържа:

- в картонената опаковка: торбичка, спринцовка за перорални форми от 5 ml, адаптор и листовка
- в торбичката: мерителна чашка, тъмна бутилка от полиетилен терефталат (PET) (118 ml) с полипропиленова (PP) капачка на винт и сушител

Другият вид съдържа:

- в картонената опаковка: торбичка, спринцовка за перорални форми от 5 ml, адаптор и листовка
- в торбичката: тъмна бутилка от полиетилен терефталат (PET) (118 ml) с полипропиленова (PP) капачка на винт и сушител

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Мерителната чашка има деления по 10 ml (макс. 60 ml), а спринцовката за перорални форми има деления по 0,1 ml и 0,5 ml (макс. 5 ml).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Съхранявайте спринцовката за перорални форми и адаптора при чисти и сухи условия и ги предпазвайте от слънчева светлина и топлина.

Използвайте мерителната чашка (ако е предоставена), за да реконституирате гранулите преди

приложение (вж. по-долу за указания за реконституиране). След реконституиране със 100 ml вода пероралната суспензия е с бледокафеникаво-жълт цвят.

След реконституиране на гранулите разклатете бутилката енергично за 1 минута преди всяка употреба. Спринцовката за перорални форми, предоставена с Vetmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване, трябва да се използва заедно с адаптора за измерване и прилагане на правилната доза.

Указания за реконституиране

1. Отворете картонената опаковка и извадете торбичката, спринцовката и адаптора. Съхранявайте бутилката в неотворената торбичка до момента на реконституиране.
2. Когато сте готови да извършите реконституирането, отворете торбичката и извадете бутилката и мерителната чашка.
3. Изхвърлете празната торбичка и сушителя. Не поглъщайте сушителя.
4. Потупайте горната част на затворената бутилка няколко пъти, за да раздвижите гранулите.
5. Поставете бутилката върху равна повърхност и отстранете капачката.
6. Измерете общо 100 ml вода и я излейте в бутилката. Ако е предоставена мерителна чашка, използвайте я, за да измерите първо 50 ml вода и да я излеете в бутилката. Използвайте чашката отново, за да измерите още 50 ml вода, и я излейте в бутилката.
7. Поставете капачката обратно върху бутилката. Незабавно разклатете енергично за 1 минута, след което оставете да престои от 10 до 30 минути. Отново разклатете енергично за 1 минута.
8. Запишете 28 дни от датата на реконституиране върху етикета на бутилката.
9. Поставете бутилката върху равна повърхност и отстранете капачката.
10. Притиснете здраво адаптора към гърлото на бутилката.
11. Уверете се, че горната част на адаптора е изравнена с горната част на гърлото на бутилката. Адапторът трябва да остане в гърлото на бутилката до края на 28-дневния срок на годност.
12. Поставете капачката обратно върху бутилката.

Почистване на спринцовката за перорални форми

Почистете спринцовката за перорални форми с топла вода след употреба.

Спринцовката за перорални форми може да се използва през целия 28-дневен срок на годност след първото отваряне (вж. точка 6.3).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания. Изхвърлете неизползвания лекарствен продукт 28 дни след реконституиране.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 декември 2012 г.

Дата на последно подновяване: 18 септември 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 25 mg мирабегрон

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
20 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
50 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване
200 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетката цяла. Не я разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Пеорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

betmiga 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 50 mg мирабегрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 таблетки с удължено освобождаване
20 таблетки с удължено освобождаване
30 таблетки с удължено освобождаване
50 таблетки с удължено освобождаване
60 таблетки с удължено освобождаване
90 таблетки с удължено освобождаване
100 таблетки с удължено освобождаване
200 таблетки с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Поглъщайте таблетката цяла. Не я разтрошавайте.
Преди употреба прочетете листовката.
Пеорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

betmiga 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Astellas Pharma Europe B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 8 mg/ml гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка бутилка съдържа 830 mg мирабегрон.
След реконституиране всяка бутилка съдържа 105 ml перорална суспензия. Всеки ml перорална суспензия съдържа 8 mg мирабегрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа (E214) и (E218).
За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване
1 бутилка съдържа 8,3 g гранули.
1 бутилка и 1 чашка в торбичка, спринцовка за перорални форми от 5 ml, 1 адаптор
105 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение след реконституиране със 100 ml вода.
Разклатете енергично за 1 минута преди всяка употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Съхранявайте реконституираната суспензия под 25 °C до 28 дни след реконституирането. Да не

се съхранява в хладилник или замразява.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в неотворената торбичка, за да се предпази от влага до момента на реконституиране.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното лекарство след 28 дни.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

betmiga 8 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN

NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪТРЕШНАТА ОПАКОВКА

ТОРБИЧКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Betmiga 8 mg/ml гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване
1 бутилка
105 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не поглъщайте сушителя.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в неотворената торбичка до момента на реконституирането.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА
ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ
ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vetmiga 8 mg/ml гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване
мирабегрон

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка бутилка съдържа 830 mg мирабегрон.
След реконституиране всяка бутилка съдържа 105 ml перорална суспензия. Всеки ml перорална суспензия съдържа 8 mg мирабегрон.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа етил парахидроксibenзоат (E214) и метил парахидроксibenзоат (E218).
Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За перорално приложение след реконституиране със 100 ml вода.
Разклатете енергично за 1 минута преди всяка употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Съхранявайте реконституираната суспензия под 25 °C до 28 дни след реконституирането. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

Да се изхвърли след: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката в неотворената торбичка, за да се предпази от влага до момента на реконституиране.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете неизползваното лекарство след 28 дни.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване
Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване
мирабегрон (mirabegron)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Betmiga и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Betmiga
3. Как да приемате Betmiga
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Betmiga
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Betmiga и за какво се използва

Betmiga съдържа активното вещество мирабегрон. Той отпуска мускулатурата на пикочния мехур (така наречен бета 3-адренорецепторен агонист), което намалява активността на свръхактивния пикочен мехур и лекува съпътстващите симптоми, и понижава неврогенната свръхактивност на детрузора.

Betmiga се използва за

- лечение на симптомите на състояние, наречено свръхактивен пикочен мехур при възрастни. Тези симптоми включват: внезапна необходимост за изпразване на пикочния мехур (наречено неотложност), необходимост за изпразване на пикочния мехур по-често от обичайното (наречено повишена честота на уриниране), неспособност за контрол кога да се изпразни пикочният мехур (наречено инконтиненция при неотложност).
- лечение на състояние, наречено неврогенна свръхактивност на детрузора, при деца на възраст от 3 до под 18 години. Неврогенната свръхактивност на детрузора е състояние, при което възникват неволни контракции на пикочния мехур поради заболяване, с което сте родени, или увреждане на нервите, които контролират пикочния мехур. Ако не бъде лекувана, неврогенната свръхактивност на детрузора може да доведе до увреждане на пикочния мехур и/или бъбреците. Betmiga се използва за увеличаване на количеството урина, което пикочният Ви мехур може да задържи, и намалява изпускането на урина.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Betmiga

Не приемайте Betmiga:

- ако сте алергични към мирабегрон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);
- ако имате много високо неконтролирано кръвно налягане.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Vetmiga

- ако имате затруднение при изпразването на пикочния мехур или имате слаба струя урина, или ако приемате други лекарства за лечение на свръхактивен пикочен мехур или неврогенна свръхактивност на детрузора, като антихолинергични лекарства.
- ако имате бъбречни или чернодробни проблеми. Вашият лекар може да сметне за необходимо да намали Вашата доза или може да Ви каже да не приемате Vetmiga, особено ако приемате други лекарства като итраконазол, кетоконазол (при гъбични инфекции), ритонавир (при ХИВ/СПИН) или кларитромицин (при бактериални инфекции). Информирайте Вашия лекар за лекарствата, които приемате.
- ако имате промяна в ЕКГ (запис на сърцето), известна като удължаване на QT интервала, или ако приемате някакво лекарство, за което е известно че причинява това, като
 - лекарства, използвани при нарушен сърдечен ритъм като хинидин, соталол, прокаинамид, ибутилид, флекаинид, дофетилид и амиодарон;
 - лекарства, използвани при алергичен ринит;
 - антипсихотични лекарства (лекарства за психично заболяване) като тиоридазин, мезоридазин, халоперидол и хлорпромазин;
 - антибиотици като пентамидин, моксифлоксацин, еритромицин и кларитромицин.

Vetmiga може да повиши кръвното Ви налягане или да го влоши, ако имате анамнеза за високо кръвно налягане. Препоръчва се Вашия лекар да проверява кръвното Ви налягане, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст за лечение на свръхактивен пикочен мехур, тъй като безопасността и ефикасността на Vetmiga при тази популация не са установени.

Vetmiga не трябва да се използва при деца под 3-годишна възраст за лечение на неврогенна свръхактивност на детрузора.

Други лекарства и Vetmiga

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Vetmiga може да повлияе на начина на действие на други лекарства, както и други лекарства може да повлияят на действието на това лекарство.

- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате тиоридазин (лекарство за психично заболяване), пропафенон или флекаинид (лекарства за нарушен сърдечен ритъм), имипрамин или дезимипрамин (лекарства, използвани при депресия). Тези специфични лекарства може да изискват корекция на дозата от Вашия лекар.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате дигоксин (лекарство за сърдечна недостатъчност или нарушен сърдечен ритъм). Кръвните нива на това лекарство се измерват от Вашия лекар. Ако кръвните нива са извън границите, Вашият лекар може да коригира дозата на дигоксин.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате дабигатран етексилат (лекарство, което се използва за понижаване на риска от запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек при пациенти с нарушения на сърдечния ритъм (предсърдно мъждене) и допълнителни рискови фактори). Това лекарство може да изисква корекция на дозата от Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, не трябва да приемате Vetmiga.

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Вероятно е това лекарство да преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали да приемате Vetmiga, или да кърмите. Вие не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Няма информация, която да предполага, че това лекарство повлиява на Вашата способност за шофиране или работа с машини.

3. Как да приемате Vetmiga

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Употреба при възрастни със свръхактивен пикочен мехур

Препоръчителната доза е една таблетка от 50 mg през устата веднъж дневно. Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, може да се наложи Вашият лекар да намали дозата Ви до една таблетка от 25 mg през устата веднъж дневно. Трябва да приемате това лекарство с течности и да поглъщате таблетката цяла. Недейте да раздробявате или дъвчете таблетката. Vetmiga може да се приема със или без храна.

Употреба при деца и юноши (на възраст от 3 до под 18 години) с неврогенна свръхактивност на детрузора

Приемайте това лекарство през устата веднъж дневно. Трябва да приемате това лекарство с течност и да поглъщате таблетката цяла. Недейте да раздробявате или дъвчете таблетката. Vetmiga трябва да се приема с храна. Вашият лекар ще Ви каже каква доза трябва да приемате Вие/Вашето дете. Вашият лекар ще изчисли правилната доза за пациента в зависимост от телесното тегло. Трябва внимателно да следвате неговите указания.

Ако сте приели повече от необходимата доза Vetmiga

Ако сте приели повече таблетки, отколкото Ви е казано да приемате, или ако някой случайно е приел Вашите таблетки, незабавно се консултирайте с Вашия лекар, фармацевт или болница.

Симптомите на предозиране може да включват сърцебиене, повишена честота на пулса или повишено кръвно налягане.

Ако сте пропуснали да приемете Vetmiga

Ако пропуснете да приемете Вашето лекарство, вземете пропуснатата доза възможно най-скоро, след като си спомните. Ако са останали по-малко от 12 часа преди Вашата следваща доза, пропуснете дозата и продължете да приемате Вашето лекарство в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали няколко дози, информирайте Вашия лекар и следвайте дадения Ви съвет.

Ако сте спрели приема на Vetmiga

Не спирайте по-рано лечението с Vetmiga, ако не виждате незабавен ефект. Вашият пикочен мехур може да има нужда от известно време да се адаптира. Вие трябва да продължите приема на Вашите таблетки. Не спирайте да ги приемате, когато състоянието на пикочния Ви мехур се подобри. Спирането на лечението може да доведе до повторна поява на симптомите на свръхактивен пикочен мехур или неврогенна свръхактивност на детрузора.

Не спирайте приема на Vetmiga без първоначална консултация с Вашия лекар, тъй като симптомите на свръхактивен пикочен мехур или неврогенна свръхактивност на детрузора може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции може да включват неравномерен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене). Това е нечеста нежелана реакция (може да засегне до 1 на 100 души), но **ако настъпи тази нежелана реакция, незабавно спрете приема на лекарството и потърсете спешна медицинска консултация.**

Ако получите главоболие, особено внезапно, мигреноподобно (пулсиращо) главоболие, кажете на Вашия лекар. Това може да са признаци на силно повишено кръвно налягане.

Другите нежелани реакции включват:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекция на пикочните пътища
- Главоболие
- Замайност
- Повишена сърдечна честота (тахикардия)
- Гадене
- Запек
- Диария

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Вагинална инфекция
- Инфекция на пикочния мехур (цистит)
- Сърцебиене (палпитации)
- Нарушения на сърдечния ритъм (предсърдно мъждене)
- Лошо храносмилане (диспепсия)
- Възпаление на стомаха (гастрит)
- Сърбеж, обрив или копривна треска (уртикария, обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, пруритус)
- Оток на ставите
- Сърбеж на вулвата или влагалището (вулвовагинален пруритус)
- Повишено кръвно налягане
- Повишени чернодробни ензими (GGT, AST и ALT)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Оток на клепачите (едем на клепачите)
- Оток на устните (едем на устните)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо основно кожата (левкоцитокластичен васкулит).
- Малки лилави петна по кожата (пурпура)
- Оток на по-дълбоките слоеве на кожата, причинен от натрупана течност, който може да засегне всяка част на тялото, включително лицето, езика или гърлото, и може да причини затруднения в дишането (ангиоедем)
- Неспособност да се изпразни напълно пикочния мехур (задръжане на урина)

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Силно повишено кръвно налягане (хипертонична криза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Безсъние
- Обърканост

Betmiga може да увеличи вероятността за неспособност за изпразване на пикочния мехур, ако имате запушване на изхода на пикочния мехур или ако приемате други лекарства за лечение на свръхактивен пикочен мехур. Информирайте Вашия лекар веднага, ако не можете да изпразните пикочния си мехур.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Betmiga

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка или блистера след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Betmiga

- Активно вещество: мирабегрон.
Betmiga 25 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка съдържа 25 mg мирабегрон.
Betmiga 50 mg таблетки с удължено освобождаване
Всяка таблетка съдържа 50 mg мирабегрон.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: макроколи, хидроксипропилцелулоза, бутилхидрокситолуен, магнезиев стеарат
Филмово покритие: хипромелоза, макрогол, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172) (само таблетка от 25 mg).

Как изглежда Betmiga и какво съдържа опаковката

Betmiga 25 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване са овални, кафяви филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение на логото на компанията и “325” от същата страна. Betmiga 50 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване са овални, жълти филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение на логото на компанията и “355” от същата страна.

Betmiga е наличен в блистери от алуминий-алуминий в кутии, съдържащи 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 или 200 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κόπος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBET
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Betmiga 8 mg/ml гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване мирабегрон (mirabegron)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Betmiga и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Betmiga
3. Как да приемате Betmiga
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Betmiga
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Betmiga и за какво се използва

Betmiga съдържа активното вещество мирабегрон. То отпуска мускулатурата на пикочния мехур (така наречен бета 3-адренорецепторен агонист), което намалява неврогенната свръхактивност на детрузора.

Betmiga се използва за лечение на състояние, наречено неврогенна свръхактивност на детрузора, при деца на възраст от 3 до под 18 години. Неврогенната свръхактивност на детрузора е състояние, при което възникват неволни контракции на пикочния мехур поради заболяване, с което сте родени, или увреждане на нервите, които контролират пикочния мехур. Ако не бъде лекувана, неврогенната свръхактивност на детрузора може да доведе до увреждане на пикочния мехур и/или бъбреците. Betmiga се използва за увеличаване на количеството урина, което пикочният Ви мехур може да задържи, и намалява изпускането на урина.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Betmiga

Не приемайте Betmiga

- ако сте алергични към мирабегрон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б);
- ако имате много високо неконтролирано кръвно налягане.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Betmiga

- ако имате затруднение при изпразването на пикочния мехур или имате слаба струя урина или ако приемате други лекарства за лечение на неврогенна свръхактивност на детрузора, като антихолинергични лекарства.
- ако имате бъбречни или чернодробни проблеми. Вашият лекар може да сметне за необходимо да намали Вашата доза или може да Ви каже да не приемате Betmiga, особено ако приемате други лекарства, като итраконазол, кетоконазол (при гъбични

- инфекции), ритонавир (при ХИВ/СПИН) или кларитромицин (при бактериални инфекции). Информирайте Вашия лекар за лекарствата, които приемате.
- ако имате промяна в ЕКГ (запис на сърцето), известна като удължаване на QT интервала, или ако приемате някакво лекарство, за което е известно, че причинява това, като:
 - лекарства, използвани при нарушен сърдечен ритъм, като хинидин, соталол, прокаинамид, ибутилид, флекаинид, дофетилид и амиодарон;
 - лекарства, използвани при алергичен ринит;
 - антипсихотични лекарства (лекарства за психично заболяване), като тиоридазин, мезоридазин, халоперидол и хлорпромазин;
 - антибиотици, като пентамидин, моксифлоксацин, еритромицин и кларитромицин.

Betmiga може да повиши кръвното Ви налягане или да го влоши, ако имате анамнеза за високо кръвно налягане. Препоръчва се Вашият лекар да проверява кръвното Ви налягане, докато приемате това лекарство.

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство на деца и юноши под 18-годишна възраст за лечение на свръхактивен пикочен мехур, тъй като безопасността и ефикасността на Betmiga при тази възрастова група не са установени.

Betmiga не трябва да се използва при деца под 3-годишна възраст за лечение на неврогенна свръхактивност на детрузора.

Други лекарства и Betmiga

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Betmiga може да повлияе на начина на действие на други лекарства, както и други лекарства може да повлияят на действието на това лекарство.

- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате тиоридазин (лекарство за психично заболяване), пропafenон или флекаинид (лекарства за нарушен сърдечен ритъм), имипрамин или дезипрамин (лекарства, използвани при депресия). Тези специфични лекарства може да изискват корекция на дозата от Вашия лекар.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате дигоксин (лекарство за сърдечна недостатъчност или нарушен сърдечен ритъм). Кръвните нива на това лекарство се измерват от Вашия лекар. Ако кръвните нива са извън границите, Вашият лекар може да коригира дозата на дигоксин.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате дабигатран етексилат (лекарство, което се използва за понижаване на риска от запушване на кръвоносен съд в мозъка или тялото от кръвен съсирек при пациенти с нарушения на сърдечния ритъм (предсърдно мъждене) и допълнителни рискови фактори). Това лекарство може да изисква корекция на дозата от Вашия лекар.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, не трябва да приемате Betmiga.

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Възможно е това лекарство да преминава в кърмата. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали да приемате Betmiga, или да кърмите. Не трябва да правите и двете.

Шофиране и работа с машини

Няма информация, която да предполага, че това лекарство повлиява на Вашата способност за шофиране или работа с машини.

Betmiga съдържа етил парахидроксибензоат (E214), метил парахидроксибензоат (E218) и натрий

Може да причини алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 10 ml перорална суспензия, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Betmiga

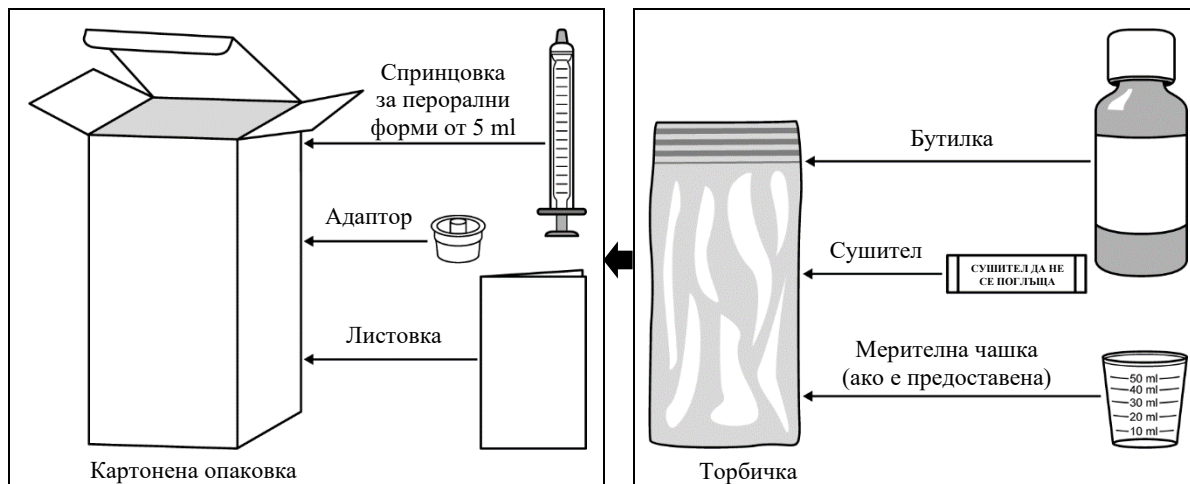
Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте това лекарство през устата веднъж дневно. Betmiga трябва да се приема с храна. Вашият лекар ще Ви каже каква доза трябва да приемате Вие/Вашето дете. Вашият лекар ще изчисли правилната доза за пациента в зависимост от телесното тегло. Трябва внимателно да следвате указанията.

Как да приемате Betmiga, като използвате спринцовка за перорални форми

Реконституирането трябва да се извърши от фармацевт, освен в ситуации, в които фармацевтите не могат да го направят. В ситуации, в които фармацевтите не могат да извършат реконституирането, използвайте мерителната чашка, която е предоставена за измерване на обема вода, необходима за реконституиране.

Използвайте спринцовката за перорални форми и адаптора, предоставени с Betmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване, за да измерите правилната доза. Ако е необходимо да приемате доза, по-голяма от 5 ml дневно, тогава трябва да използвате спринцовката за перорални форми два пъти, за да приложите цялото количество от всяка доза. Пособията, съдържащи се в опаковката, са посочени по-долу:



Забележка: Торбичката съдържа мерителна чашка (ако е предоставена), бутилка и сушител. Торбичката е поставена в картонената опаковка заедно със спринцовката за перорални форми, адаптора и листовката.

Подготовка за първо използване на бутилка с Betmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване (с мерителна чашка)

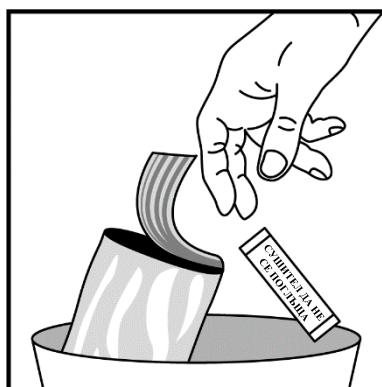
Забележка: Ако реконституирането вече е извършено от фармацевт, пропуснете тази точка и

преминете към точката („Преди всяко перорално приложение“) по-долу.

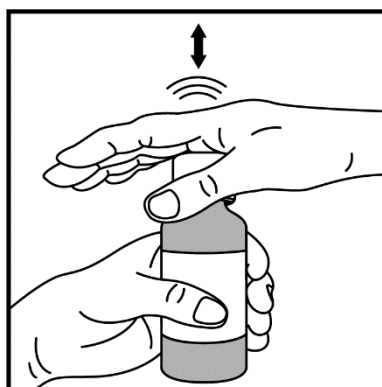
1.
 - Отворете картонената опаковка и извадете торбичката, спринцовката и адаптора.
 - Съхранявайте бутилката в неотворената торбичка до момента на реконституиране.
 - Отворете торбичката и извадете бутилката и мерителната чашка.



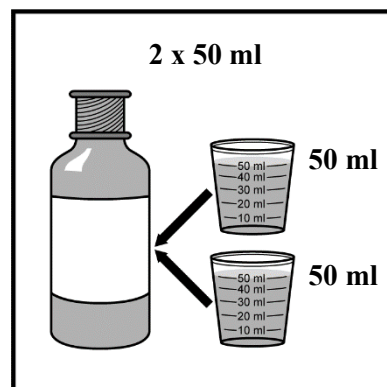
2.
 - Изхвърлете празната торбичка и сушителя. Не поглъщайте сушителя.



3.
 - Потупайте горната част на затворената бутилка няколко пъти, за да раздвижите гранулите.
 - Поставете бутилката върху равна повърхност и отстранете капачката.



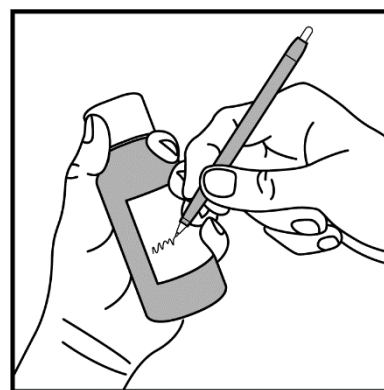
- 4.
- Използвайте мерителната чашка, за да измерите 50 ml вода, и я излейте в бутилката.
 - Използвайте чашката отново, за да измерите още 50 ml вода, и я излейте в бутилката, така че да е добавена общо 100 ml вода.



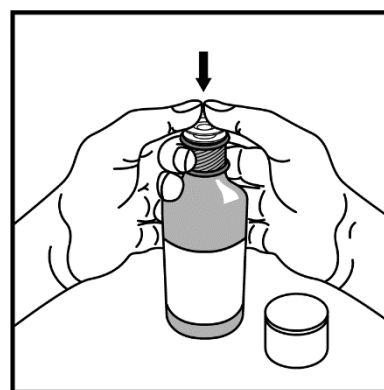
- 5.
- Поставете капачката обратно върху бутилката.
 - Незабавно разклатете енергично за 1 минута, след което оставете да престои от 10 до 30 минути.
 - Отново разклатете енергично за 1 минута.



- 6.
- Запишете 28 дни от датата на реконституиране върху етикета на бутилката.



- 7.
- Поставете бутилката върху равна повърхност и отстранете капачката.
 - Притиснете здраво адаптора към гърлото на бутилката.
 - Уверете се, че горната част на адаптора е изравнена с горната част на гърлото на бутилката. Адапторът трябва да остане в гърлото на бутилката до края на 28-дневния срок на годност.
 - Поставете капачката обратно върху бутилката.



Преди всяко перорално приложение

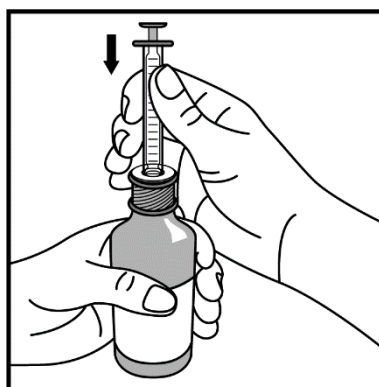
Забележка: Разклащайте бутилката енергично за 1 минута всеки ден, за да се уверите, че

гранулите са превърнати в суспензия.

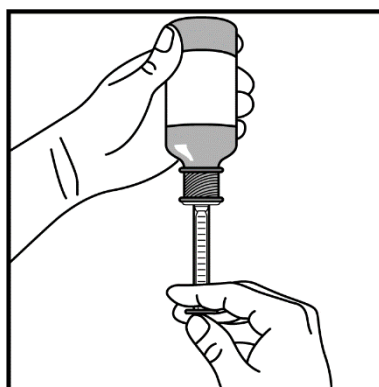
1.
 - Разклатете енергично бутилката за 1 минута.
 - Оставете да престои, докато пияната по повърхността на суспензията изчезне (приблизително 1 до 2 минути).



2.
 - Отстранете капачката на бутилката.
 - Поставете върха на спринцовката за перорални форми в централния отвор на адаптора за бутилката, докато прилегне плътно.
 - Не изтегляйте буталото на спринцовката.

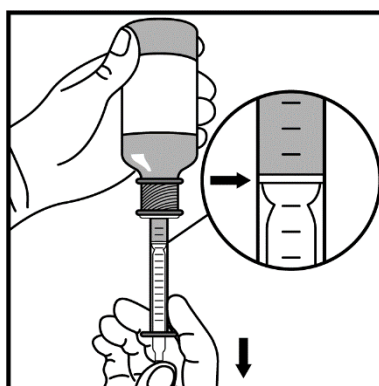


3.
 - Внимателно обърнете бутилката и спринцовката обратно.



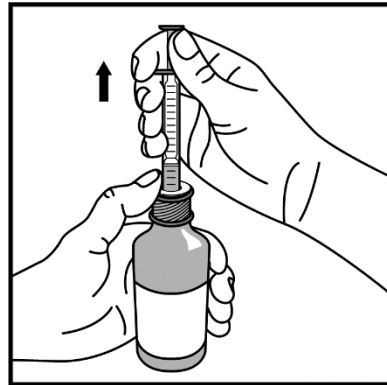
4.
 - Издърпайте буталото на спринцовката бавно, за да изтеглите предписаното от Вашия лекар количество от обърнатата бутилка. Лекарството трябва да се приеме в рамките на 1 час след прехвърлянето му в спринцовката.
 - Ако Вашият лекар е предписал повече от 5 ml, спринцовката ще трябва да се използва два пъти.

Така например, ако дозата е 8 ml, първо изтеглете 5 ml и приложете лекарството, а след това изтеглете 3 ml и приложете

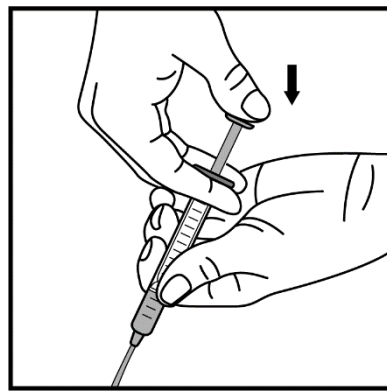


отново.

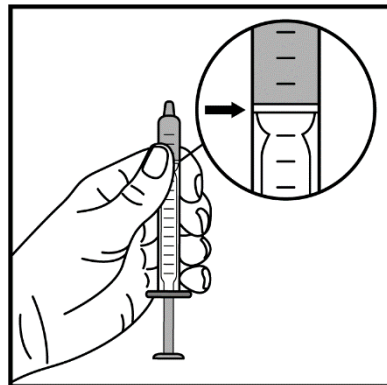
- 5.
- Оставете спринцовката на място и върнете бутилката в изправено положение, като се уверите, че буталото на спринцовката не се движи.
 - Внимателно извадете спринцовката от адаптора.
 - След приключване на приложението затворете бутилката с капачката.



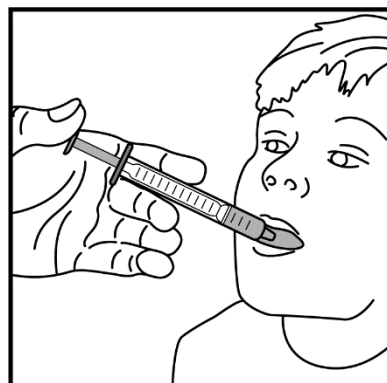
- 6.
- Отстранете излишъка, ако случайно е изтеглено твърде много лекарство.



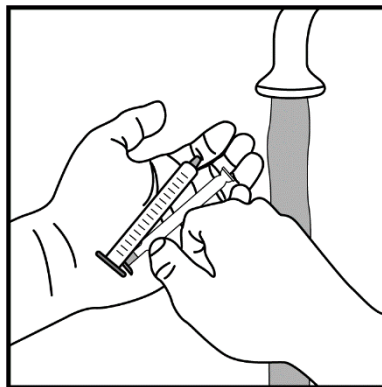
- 7.
- Уверете се, че е измерено точното количество.



- 8.
- Поставете спринцовката в устата и внимателно натиснете буталото, за да приложите лекарството.



- 9.
- Разглобете спринцовката и изплакнете с топла вода.
 - Оставете да изсъхне преди повторна употреба.



Това лекарство не трябва да се смесва с други лекарства.

Ако сте приели повече от необходимата доза Betmiga

Ако сте приели повече от необходимата доза Betmiga или ако някой случайно е приел Betmiga, незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или болница.

Симптомите на предозиране може да включват сърцебиене, ускорен пулс или повишено кръвно налягане.

Ако сте пропуснали да приемете Betmiga

Ако сте пропуснали да приемете Вашето лекарство, вземете пропуснатата доза, освен ако не са изминали повече от 12 часа от пропуснатата доза. Ако са изминали повече от 12 часа, пропуснете дозата и продължете да приемате Вашето лекарство в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако сте пропуснали няколко дози, трябва да кажете на Вашия лекар и да следвайте дадения Ви съвет.

Ако сте спрели приема на Betmiga

Не спирайте лечението с Betmiga, ако не виждате незабавен ефект. Вашият пикочен мехур може да има нужда от известно време да се адаптира. Вие трябва да продължите приема на Вашето лекарство. Не спирайте да приемате лекарството, когато състоянието на пикочния Ви мехур се подобри. Спирането на лечението може да доведе до повторна поява на симптомите на неврогенна свръхактивност на детрузора.

Не спирайте приема на Betmiga без първоначална консултация с Вашия лекар, тъй като може да се възобновят симптомите на неврогенна свръхактивност на детрузора.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Най-сериозните нежелани реакции може да включват неравномерен сърдечен ритъм (предсърдно мъждене). Това е нечеста нежелана реакция (може да засегне до 1 на 100 души), но **ако настъпи тази нежелана реакция, незабавно спрете приема на лекарството и потърсете спешна медицинска консултация.**

Ако получите главоболие, особено внезапно, мигреноподобно (пулсиращо) главоболие, кажете

на Вашия лекар. Това може да са признаци на силно повишено кръвно налягане.

Другите нежелани реакции включват:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекции на пикочните пътища
- Главоболие
- Замаяност
- Повишена сърдечна честота (тахикардия)
- Гадене
- Запек
- Диария

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Вагинална инфекция
- Инфекция на пикочния мехур (цистит)
- Сърцебиене (палпитации)
- Нарушения на сърдечния ритъм (предсърдно мъждене)
- Лошо храносмилане (диспепсия)
- Възпаление на стомаха (гастрит)
- Сърбеж, обрив или копривна треска (уртикария, обрив, макулозен обрив, папулозен обрив, пруритус)
- Оток на ставите
- Сърбеж на вулвата или влагалището (вулвовагинален пруритус)
- Повишено кръвно налягане
- Повишени чернодробни ензими (GGT, AST и ALT)

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Оток на клепачите (едем на клепачите)
- Оток на устните (едем на устните)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, засягащо основно кожата (левкоцитокластичен васкулит)
- Малки лилави петна по кожата (пурпура)
- Оток на по-дълбоките слоеве на кожата, причинен от натрупана течност, който може да засегне всяка част на тялото, включително лицето, езика или гърлото, и може да причини затруднения в дишането (ангиоедем)
- Неспособност да се изпразни напълно пикочния мехур (задържане на урина)

Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Силно повишено кръвно налягане (хипертонична криза)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Безсъние
- Обърканост

Betmiga може да увеличи вероятността за неспособност за изпразване на пикочния мехур, ако имате запушване на изхода на пикочния мехур или ако приемате други лекарства за лечение на свръхактивен пикочен мехур. Информирайте Вашия лекар веднага, ако не можете да изпразните пикочния си мехур.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Vetmiga

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, торбичката или бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Съхранявайте бутилката в неотворената торбичка, за да се предпази от влага до момента на реконституиране.

Съхранявайте спринцовката за перорални форми при чисти и сухи условия и я пазете от слънчева светлина и топлина.

Съхранявайте реконституираната суспензия под 25 °C до 28 дни след датата на приготвянето ѝ. Да не се съхранява в хладилник или замразява. Изхвърлете неизползваното лекарство 28 дни след реконституиране.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Vetmiga

- Активно вещество: мирабегрон. Всяка бутилка с гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване съдържа 830 mg мирабегрон. След реконституиране всяка бутилка съдържа 105 ml перорална суспензия. Всеки ml перорална суспензия съдържа 8 mg мирабегрон.
- Други съставки: метил парахидроксибензоат (E218), етил парахидроксибензоат (E214), натриев полистирен сулфонат, разредена хлороводородна киселина, ксантанова гума, хипромелоза, манитол (E421), магнезиев стеарат, ацесулфам калий, симетикон, колоиден хидратиран силициев диоксид. Вижте точка 2 „Vetmiga съдържа етил парахидроксибензоат (E214), метил парахидроксибензоат (E218) и натрий“.

Как изглежда Vetmiga и какво съдържа опаковката

Vetmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване са жълтеникавобели гранули. След реконституиране пероралната суспензия е с бледокафеникаво-жълт цвят.

Има два вида опаковки на Vetmiga гранули за перорална суспензия с удължено освобождаване, като и двата се доставят като няколко компонента за реконституиране. Единият вид съдържа:

- в картонената опаковка: торбичка, спринцовка за перорални форми от 5 ml, адаптор и листовка
- в торбичката: мерителна чашка, тъмна бутилка от полиетилен терефталат (PET) (118 ml) с полипропиленова (PP) капачка на винт и сушител

Другият вид съдържа:

- в картонената опаковка: торбичка, спринцовка за перорални форми от 5 ml, адаптор и листовка
- в торбичката: тъмна бутилка от полиетилен терефталат (PET) (118 ml) с полипропиленова (PP) капачка на винт и сушител

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.