

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Бетмига, 25 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.
Бетмига, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мирабегрон.

Бетмига, 25 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 25 мг мирабегрона.

Бетмига, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
Каждая таблетка содержит 50 мг мирабегрона.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Бетмига, 25 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
Овальная двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, коричневого цвета, имеющая гравировку «325» и графическое изображение логотипа компании «Астеллас» на одной стороне, ядро белого или почти белого цвета.

Бетмига, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой
Овальная двояковыпуклая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, желтого цвета, имеющая гравировку «355» и графическое изображение логотипа компании «Астеллас» на одной стороне, ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Бетмига показан к применению у взрослых пациентов в качестве симптоматического лечения недержания мочи, учащенного мочеиспускания и/или ургентных позывов, которые могут присутствовать у пациентов с синдромом гиперактивного мочевого пузыря (ГМП).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые (≥ 18 лет), в том числе пациенты пожилого возраста

Рекомендуемая доза составляет 50 мг один раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек и печени

В таблице ниже приведены рекомендованные ежедневные дозы для пациентов, страдающих почечной или печеночной недостаточностью, при наличии или отсутствии ингибиторов изофермента CYP3A.

		Сильные ингибиторы изофермента СУРЗА	
		Без ингибиторов	С ингибитором
Почечная недостаточность ⁽¹⁾	легкая степень	50 мг	25 мг
	средняя степень	50 мг	25 мг
	тяжелая степень	25 мг	Не рекомендуется
Печеночная недостаточность ⁽²⁾	легкая степень	50 мг	25 мг
	средняя степень	25 мг	Не рекомендуется

1. Легкая степень: рСКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²; средняя степень тяжести: рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²; тяжелая степень: рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м².
2. Легкая степень: класс А по шкале Чайлд-Пью; средняя степень тяжести: класс В по шкале Чайлд-Пью.

Дети

Безопасность и эффективность мирабегрона у детей и подростков до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетку следует проглатывать целиком, запивая жидкостью, не разжевывая, не разделяя и не измельчая. Препарат можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к мирабегрону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Возраст менее 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности).
- Беременность и период грудного вскармливания (см.раздел 4.6.).
- Терминальная стадия почечной недостаточности (рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или пациенты, которым показано проведение гемодиализа) (см.раздел 4.4.).
- Тяжелая стадия почечной недостаточности (рСКФ 15 - 29 мл/мин/1,73 м²) при одновременном применении сильных ингибиторов изофермента СУРЗА (см.раздел 4.4.).
- Тяжелая стадия печеночной недостаточности (Класс С по шкале Чайлда-Пью) (см.раздел 4.4.).
- Умеренная стадия печеночной недостаточности (Класс В по шкале Чайлда-Пью) при одновременном применении сильных ингибиторов изофермента СУРЗА (см.раздел 4.5.).
- Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, определяемая как систолическое давление ≥180 мм рт ст и/или диастолическое давление ≥ 110 мм рт ст (см.раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Пациенты с нарушением функции почек

Применение препарата Бетмига не изучалось у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (СКФ <15 мл/мин/1,73 м² или необходимость в гемодиализе), в связи с чем данный препарат не рекомендован к применению у данной популяции пациентов. Данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек ограничены (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²); на основании результатов фармакокинетического исследования (см.раздел 5.2.) в данной популяции рекомендовано снижение дозы до 25 мг. Лекарственный препарат Бетмига не рекомендован к применению у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²), одновременно применяющих мощные ингибиторы СУРЗА (см. раздел 4.5.).

Пациенты с нарушением функции печени

Применение препарата Бетмига не изучалось у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), в связи с чем он не рекомендован к применению у данной популяции пациентов. Данный препарат не рекомендован к применению у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью), одновременно применяющих мощные ингибиторы СYP3A (см. раздел 4.5.).

Пациенты с артериальной гипертензией

Мирабегрон может повышать артериальное давление. Рекомендуется измерять артериальное давление до начала лечения и периодически во время лечения мирабегроном, особенно у пациентов, страдающих артериальной гипертензией.

Поскольку исследований с препаратом Бетмига у пациентов с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 110 мм рт. ст.), не проводилось, поэтому препарат не рекомендован к применению у этой категории пациентов.

Имеются только ограниченные данные относительно применения препарата Бетмига у пациентов, страдающих гипертензией 2 стадии (систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление ≥ 100 мм рт. ст.).

Пациенты с врожденным или приобретенным удлинением интервала QT

Мирабегрон в терапевтических дозах не продемонстрировал клинически значимого удлинения интервала QT в рамках проведенных исследований. Однако поскольку пациенты, принимающие препараты, которые могут провоцировать удлинение интервала QT, не принимали участие в указанных исследованиях с применением мирабегрона, то и влияние на такие категории пациентов не известно. Этой категории пациентов необходимо принимать мирабегрон с осторожностью.

Пациенты с инфравезикальной обструкцией и пациенты, принимающие м-холиноблокаторы для лечения ГМП

Во время пострегистрационного наблюдения применения мирабегрона у пациентов с инфравезикальной обструкцией (ИВО) и у пациентов, принимающих м-холиноблокаторы для лечения ГМП, были отмечены случаи задержки мочи. Контролируемое клиническое исследование безопасности у пациентов с ИВО не обнаружило увеличения случаев задержки мочи у пациентов, получавших мирабегрон, тем не менее, применение мирабегрона должно осуществляться с осторожностью для пациентов с клинически значимой ИВО.

Мирабегрон также должен применяться с осторожностью пациентами, уже принимающими м-холиноблокаторы для лечения ГМП.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные исследований *in vitro*

Мирабегрон является умеренным и зависящим от времени ингибитором изофермента CYP2D6 и слабым ингибитором изофермента CYP3A. В высоких концентрациях мирабегрон ингибировал транспорт лекарственных препаратов, осуществляемый за счет Р-гликопротеина (P-gp).

Данные исследований *in vivo*

Полиморфизм CYP2D6

Генетический полиморфизм изофермента CYP2D6 оказывает минимальное влияние на среднюю концентрацию мирабегрона в плазме крови. Хотя взаимодействие мирабегрона с ингибиторами изофермента CYP2D6 не изучено, теоретически его не ожидается. У пациентов, принимающих ингибиторы изофермента CYP2D6, а также у пациентов с замедленным метаболизмом субстратов изофермента CYP2D6 необходимости в коррекции дозы мирабегрона нет.

Межлекарственные взаимодействия

Большинство межлекарственных взаимодействий было изучено при использовании 100 мг мирабегрона в форме таблеток с контролируемым высвобождением (ОКАС). В исследовании взаимодействий мирабегрона с метопрололом и метформином использовали мирабегрон с немедленным высвобождением (НВ) в дозе 160 мг.

Клинически значимые взаимодействия между мирабегроном и лекарственными средствами, которые ингибируют, активируют или являются субстратом одного из изоферментов CYP или переносчиков, не ожидаются, за исключением ингибирующего влияния мирабегрона на метаболизм субстратов изофермента CYP2D6.

Влияние на ингибиторы ферментов

Концентрация мирабегрона (площадь под кривой «концентрация-время» – AUC) увеличилась в 1,8 раза под влиянием сильного ингибитора изоферментов CYP3A/P-гр кетоконазола у здоровых добровольцев. Коррекции дозы мирабегрона не требуется при совместном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A или P-гр. Однако у пациентов, страдающих легкой или средней почечной недостаточностью (pСКФ 30 – 89 мл/мин/1,73 м²) или легкой печеночной недостаточностью (Класс А по шкале Чайлда-Пью), принимающих такие сильные ингибиторы изоферментов CYP3A, как итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин, рекомендуемая ежедневная доза мирабегрона составляет 25 мг независимо от приема пищи.

Влияние на индукторы ферментов

Вещества, индуцирующие изоферменты CYP3A или P-гр, снижают концентрацию мирабегрона в плазме. Корректировки дозы не требуется при приеме мирабегрона вместе с терапевтическими дозами рифампицина или других индукторов изоферментов CYP3A или P-гр.

Влияние мирабегрона на препараты, метаболизируемые изоферментом CYP2D6

У здоровых добровольцев мирабегрон умеренно ингибирует изофермент CYP2D6, активность которого восстанавливается через 15 дней после прекращения приема мирабегрона. Ежедневный прием мирабегрона привел к увеличению значения максимальной концентрации в плазме (C_{max}) на 90% и увеличению AUC на 229% для одной дозы метопролола. Ежедневный прием мирабегрона привел к увеличению C_{max} на 79% и к увеличению AUC на 241% для одной дозы дезипрамина.

Следует с осторожностью назначать мирабегрон в сочетании с препаратами, обладающими узким терапевтическим индексом, и препаратами, которые в значительной степени метаболизируются изоферментом CYP2D6, например, тиоридазин, препаратами для лечения аритмии Тип 1C (например, флекаинид, пропафенон) и трициклическими антидепрессантами (например, имипрамин, дезипрамин). Мирабегрон также следует принимать с осторожностью при совместном приеме с препаратами, которые

метаболизироваться изоферментом CYP2D6 и доза которых подлежит индивидуальному определению.

Влияние мирабегрона на препараты, транспортируемые белком-переносчиком (P-gr)

Мирабегрон является слабым ингибитором белка P-gr. Мирабегрон способствовал увеличению $C_{\max}$ и AUC на 29% и 27% соответственно при приеме с дигоксином здоровыми добровольцами. Для пациентов, которые начинают принимать мирабегрон и дигоксин одновременно, дигоксин подлежит приему в наименьшей дозе. При этом необходим мониторинг концентраций дигоксина в плазме крови и подбор дальнейшей эффективной дозы дигоксина по результатам контрольных анализов. Потенциал ингибирования белка P-gr мирабегроном следует принимать во внимание при назначении мирабегрона совместно с препаратами, транспортируемыми белками P-gr, например, дабигатраном.

Другие формы взаимодействия

Клинически значимых взаимодействий при совместном приеме мирабегрона с солифенацином, тамсулозином, варфарином, метформином или комбинированными оральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел, выявлено не было. Корректировки дозы не требуется.

Усиление влияния мирабегрона при совместном приеме с другим препаратами выражается в увеличении частоты пульса.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Количество данных о применении мирабегрона у беременных женщин ограничено. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность мирабегрона. Мирабегрон противопоказан для применения во время беременности. Не рекомендуется применять мирабегрон женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом и не использующим средства контрацепции.

Лактация

У грызунов мирабегрон выделяется с грудным молоком, следовательно, у человека также существует риск попадания препарата в грудное молоко. Исследования по изучению влияния мирабегрона на продукцию грудного молока, выделения мирабегрона с грудным молоком и воздействия на ребенка отсутствуют. Мирабегрон противопоказан для применения в период грудного вскармливания.

Фертильность

В исследованиях на животных влияния мирабегрона на фертильность в нелетальных дозах не выявлено. Не установлено влияние мирабегрона на фертильность человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Бетмига не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, зафиксированными в ходе 12-недельных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований 3 фазы у пациентов, получающих мирабегрон в дозе 50 мг, являются тахикардия и инфекции мочевых путей. У пациентов,

получающих мирабегрон в дозе 50 мг, частота тахикардии достигала 1,2%. У 0,1% пациентов, получающих мирабегрон в дозе 50 мг, развитие тахикардии послужило причиной досрочного прекращения участия в исследовании. У пациентов, получающих мирабегрон в дозе 50 мг, частота развития инфекций мочевых путей достигала 2,9%. Развитие инфекций мочевых путей не послужило причиной досрочного прекращения участия в исследовании ни у одного из пациентов, получающих мирабегрон в дозе 50 мг. Серьезные нежелательные реакции включали в себя фибрилляцию предсердий (0,2%).

В ходе долгосрочного (1 год) исследования с активным контролем (препарат контроля – м-холиноблокатор) были зафиксированы побочные реакции, сходные по виду и частоте с реакциями, зафиксированными во время 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3 фазы.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице ниже представлены нежелательные реакции, которые наблюдались во время лечения мирабегроном в трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы продолжительностью 12-недель. Категории частоты распределены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой группе частоты нежелательные реакции перечислены в порядке убывания серьезности.

Системно-органный класс	Часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$)	Очень редко ($< 1/10\ 000$)	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Инфекция мочевыводящих путей	Вагинальная инфекция Цистит			
Нарушения со стороны органа зрения			Отек век		
Нарушения со стороны сердца	Тахикардия	Ощущение сердцебиения Фибрилляция предсердий			
Психические нарушения					Бессонница* Спутанное сознание*
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение* Головная боль*				
Нарушения со стороны сосудов				Гипертонический криз*	
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота* Запор* Диарея*	Диспепсия Гастрит	Отек губ		

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Задержка мочи *		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Крапивница Сыпь Макулезная сыпь Папулезная сыпь Зуд	Лейкоцитокластический васкулит Пурпура Ангионевротический отек*		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Припухание суставов			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Вульвовагинальный зуд			
Лабораторные и инструментальные данные		Повышение артериального давления Повышение активности гамма-глутамил-трансферазы Повышение активности аспартатамино-трансферазы Повышение активности аланинамино-трансферазы			

* - Обнаружено во время пострегистрационного применения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (800) 550-99-03; +7 (499) 578-06-70; +7 (499) 578-02-20

Эл. почта: npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: +7 (717) 278-99-11

Эл. почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном назначении мирабегрона здоровым добровольцам использовали дозы вплоть до 400 мг. При использовании такого уровня доз зафиксированы нежелательные явления в виде учащенного сердцебиения (у 1 из 6 добровольцев) и увеличения частоты пульса более 100 уд/мин (у 3 из 6 добровольцев). При многократном (в течение 10 дней) применении препарата в суточных дозах до 300 мг у здоровых добровольцев зафиксировано увеличение частоты пульса и повышение систолического артериального давления.

Лечение

При передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Необходим контроль частоты пульса, артериального давления и электрокардиограммы (ЭКГ).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения учащенного мочеиспускания и недержания мочи.

Код АТХ: G04BD12.

Механизм действия

Мирабегрон – мощный селективный агонист бета3-адренорецепторов. В исследованиях при воздействии мирабегрона продемонстрировано расслабление гладких мышц мочевого пузыря у крыс и в изолированном препарате человеческих тканей, а также увеличение концентраций циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тканях мочевого пузыря у крыс. Таким образом, мирабегрон улучшает резервуарную функцию мочевого пузыря за счет стимуляции бета3-адренорецепторов, расположенных в его стенке.

В исследованиях продемонстрирована эффективность мирабегрона как у пациентов, ранее получавших М-холиноблокаторы для лечения гиперактивного мочевого пузыря (ГМП), так и у пациентов без анамнеза предыдущей терапии М-холиноблокаторами. Мирабегрон также был эффективен у пациентов с ГМП, которые прекратили лечение м-холиноблокаторами из-за отсутствия эффекта.

Фармакодинамические эффекты

Уродинамика

В ходе 12-недельного исследования у мужчин с симптомами со стороны нижних мочевых путей (СНМП) и инфравезикальной обструкции (ИВО) продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость мирабегрона в дозах 50 и 100 мг один раз в сутки, а также отсутствие влияния мирабегрона на цистометрические показатели.

Влияние на QT

В дозах 50 и 100 мг мирабегрон не оказывал влияния на скорректированный по частоте пульса интервал QT (величина QTcI), что зафиксировано при проведении анализа для групп по половому признаку и для всей группы пациентов.

Влияние повторного перорального приема мирабегрона в терапевтической дозе (50 мг один раз в сутки) и сверхтерапевтических дозах (100 и 200 мг один раз в сутки) на величину QTcI изучено в отдельном исследовании (исследование TQT) ($n = 164$ здоровых добровольца мужчин и $n = 153$ здоровых добровольца женщин). Как у мужчин, так и у женщин, получавших мирабегрон в дозах 50 и 100 мг, верхний предел одностороннего 95% доверительного интервала для наибольшей согласованной во времени разницы с плацебо по величине QTcI в любой момент времени не превышал 10 мсек.

Влияние на частоту пульса и артериальное давление у пациентов с ГМП

В ходе 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3 фазы у пациентов с ГМП (средний возраст 59 лет), получавших 50 мг мирабегрона один раз в сутки, отмечено увеличение исходных средних значений разницы с плацебо по частоте пульса (на 1 уд/мин) и систолического артериального давления/диастолического артериального давления (САД/ДАД) (примерно на 1 мм рт ст или менее). Изменения частоты пульса и величины артериального давления на фоне лечения являются обратимыми и проходят после отмены препарата.

Влияние на внутриглазное давление (ВГД)

Через 56 дней после начала приема мирабегрона в дозе 100 мг один раз в сутки у здоровых добровольцев не зафиксировано повышения ВГД. В исследовании I фазы ($n = 310$) проведена оценка влияния мирабегрона на величину ВГД с помощью аппланационной тонометрии по Гольдману: мирабегрон в дозе 100 мг не отличался от плацебо по величине эффекта в отношении средней величины изменения исходных средних индивидуальных значений ВГД на 56 день.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального применения мирабегрон всасывается в кровоток и достигает максимальной концентрации в плазме крови ($C_{\max}$) в промежуток времени между тремя и четырьмя часами после приема. В исследованиях выявлено повышение абсолютной биодоступности с 29% до 35% после повышения дозы с 25 до 50 мг. При этом среднее значение $C_{\max}$ и величина AUC возрастали более чем пропорционально дозе. Равновесные концентрации достигаются через 7 дней приема мирабегрона однократно в сутки. После многократного применения один раз в сутки концентрации мирабегрона в плазме крови в равновесном состоянии примерно в два раза превышают таковые после однократного приема препарата.

Влияние приема пищи на абсорбцию препарата

В ходе исследований 3 фазы продемонстрирована одинаковая эффективность и безопасность лечения при приеме мирабегрона во время и вне приема пищи. Таким образом, рекомендованную дозу мирабегрона можно принимать как во время, так и вне приема пищи.

Распределение

Мирабегрон интенсивно распределяется в организме. Объем распределения в стабильных условиях (V_{ss}) составляет, примерно, 1670 л. Мирабегрон связывается (примерно 71%) с белками в плазме крови, а также демонстрирует сродство средней степени с альбумином и альфа-1 кислым гликопротеином. Мирабегрон распределяется до эритроцитов. Концентрации ^{14}C -мирабегрона в эритроцитах были в 2 раза выше, чем в плазме (как показали исследования *in vitro*).

Биотрансформация

Существует много путей метаболизма мирабегрона в организме, в том числе, деалкилирование, окисление, (прямое) глюкуронирование и амидный гидролиз. После однократного введения ^{14}C -мирабегрона основным циркулирующим компонентом является мирабегрон. В плазме крови человека обнаружено два основных метаболита мирабегрона: оба являются глюкуронидами (метаболиты фазы II) и составляют, соответственно, 16% и 11% от общей концентрации препарата. Эти метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Несмотря на участие изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 в окислительном пути метаболизма мирабегрона в условиях *in vitro*, в условиях *in vivo* роль этих изоферментов в общей элиминации невелика.

Элиминация

Общий клиренс ($Cl_{общ}$) препарата из плазмы— примерно 57 л/час. Конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) - примерно 50 часов. Почечный клиренс ($Cl_{поч}$) - примерно 13 л/час, что соответствует почти 25% величины $Cl_{общ}$. Основные механизмы выведения почками - активная канальцевая секреция и клубочковая фильтрация. Количество выделенного с мочой неизмененного мирабегрона носит дозозависимый характер и варьирует от 6,0% после приема препарата в суточной дозе 25 мг до 12,2% после приема суточной дозы 100 мг. После приема 160 мг ^{14}C -мирабегрона здоровыми добровольцами примерно 55% радиометки обнаружено в моче и 34% - в кале. Фракция неизмененного мирабегрона составила примерно 45% от всего меченого изотопом препарата в моче, что указывало на присутствие метаболитов. Большая часть меченого изотопом препарата в кале была представлена неизмененным мирабегроном.

Возраст

У пациентов пожилого возраста необходимости в коррекции дозы нет. В исследованиях значения C_{max} и AUC для мирабегрона и его метаболитов были сходными у пожилых (≥ 65 лет) и более молодых добровольцев (18-45 лет).

Пол

Значения C_{max} и AUC примерно на 40-50% выше у женщин по сравнению с мужчинами. Половые различия в C_{max} и AUC связывают с различиями в массе тела и биодоступности.

Расовая принадлежность

Коррекции дозы в зависимости от расы пациента не требуется. Раса не влияет на фармакокинетику препарата.

Почечная недостаточность

У добровольцев с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (pСКФ, рассчитанная по формуле исследования MDRD = 60-89 мл/мин/1,73 м²) средние значения C_{max} и AUC после однократного приема 100 мг мирабегрона превышали таковые у добровольцев без нарушения функции почек на 6 и 31%, соответственно. У добровольцев с почечной недостаточностью средней степени тяжести (pСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) средние значения C_{max} и AUC после приема 100 мг мирабегрона превышали таковые у добровольцев без нарушения функции почек на 23 и 66%, соответственно. У добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (pСКФ 15-29 мл/мин/1,73 м²) средние значения C_{max} и AUC после приема 100 мг мирабегрона превышали таковые у добровольцев без нарушения функции почек на 92 и 118%, соответственно. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (pСКФ < 15 мл/мин/1,73 м² или пациенты, которым показан гемодиализ) исследований с мирабегроном не проводилось.

Печеночная недостаточность

После однократного приема мирабегрона в дозе 100 мг средние значения C_{max} и AUC у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по Чайлд-Пью) превышали таковые у добровольцев без нарушения функции печени на 9 и 19%, соответственно. После однократного приема мирабегрона в дозе 100 мг средние значения C_{max} и AUC у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) превышали таковые у добровольцев без нарушения функции печени на 175 и 65%, соответственно. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) исследований с мирабегроном не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бетмига, 25 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Макрогол 2 000 000

Макрогол 8 000

Гипролоза

Бутилгидрокситолуол

Магния стеарат

Состав пленочной оболочки

Опадрай 03F43159:

Гипромеллоза 2910 6 мПа·с

Макрогол 8 000

Железа оксид желтый (Е172)

Железа оксид красный (Е172)

Бетмига, 50 мг, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

Макрогол 2 000 000

Макрогол 8 000

Гипролоза

Бутилгидрокситолуол

Магния стеарат

Состав пленочной оболочки

Опадрай 03F42192:
Гипромеллоза 2910 6 мПа·с
Макрогол 8 000
Железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из алюминиевой пленки и алюминиевой фольги. По 1, 3 или 9 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Астеллас Фарма Юроп Б.В. / Astellas Pharma Europe B.V.

Адрес: Силвиусвег 62, 2333 BE Лейден, Нидерланды / Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands

Тел.: +31 (0)71 545 5050

Эл. почта: servicedesk.miraihouse@astellas.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) в г. Москва

Адрес: 109147, г. Москва, ул. Марксистская, д. 16

Тел.: +7 (495) 737-07-56 (доб. 8)

Факс: +7 (495) 737-07-67

Эл. почта: Pharmacovigilance.RU@astellas.com

Республика Казахстан

ТОО «Астеллас Фарма»

Адрес: 050059, г. Алматы, пр. Аль-Фараби 15, БЦ «Нурлы Тау», корпус 4В, офис №19-4В-10

Тел./Факс: +7 727 311 13/88/89/90

Эл. почта: Pharmacovigilance.KZ@astellas.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Бетмига доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.