

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
Ogni compressa contiene 25 mg di mirabegron.

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
Ogni compressa contiene 50 mg di mirabegron

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato.

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
Compresa marrone, ovale, con inciso il logo aziendale e "325" sullo stesso lato.

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
Compresa gialla, ovale, con inciso il logo aziendale e "355" sullo stesso lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dell'urgenza, aumentata frequenza della minzione e/o incontinenza da urgenza che può verificarsi in pazienti adulti con sindrome della vescica iperattiva (overactive bladder - OAB).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (compresi pazienti anziani)

La dose raccomandata è di 50 mg una volta al giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Betmiga non è stato studiato in pazienti con malattia renale in fase terminale (GFR < 15 mL/min/1,73m² o pazienti che hanno necessità di emodialisi) o compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) e quindi non è raccomandato l'uso in queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

La seguente tabella fornisce raccomandazioni per le dosi giornaliere in pazienti con compromissione epatica o renale in presenza o in assenza di potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Tabella 1: Dosi giornaliere raccomandate per soggetti con compromissione renale o epatica, in assenza o in presenza di potenti inibitori del CYP3A

		Potenti inibitori del CYP3A ⁽³⁾	
		In assenza di inibitore	Con inibitore
Compromissione renale ⁽¹⁾	Lieve	50 mg	25 mg
	Moderata	50 mg	25 mg
	Severa	25 mg	Non raccomandato
Compromissione epatica ⁽²⁾	Lieve	50 mg	25 mg
	Moderata	25 mg	Non raccomandato

1. Lieve: velocità di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate - GFR) da 60 a 89 mL/min/1,73m²; moderata: GFR da 30 a 59 mL/min/1,73m²; severa: GFR da 15 a 29 mL/min/1,73m².
2. Lieve: Classe A di Child-Pugh; Moderata: Classe B di Child-Pugh.
3. Per i potenti inibitori del CYP3A vedere paragrafo 4.5.

Sesso

Non è necessario un aggiustamento della dose in base al sesso.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di mirabegron nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La compressa deve essere assunta con liquidi, ingerita intera e non deve essere masticata, divisa o spezzata. Può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipertensione severa non controllata definita come pressione sistolica ≥ 180 mmHg e/o pressione diastolica ≥ 110 mmHg.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

Betmiga non è stato studiato in pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (GFR < 15 mL/min/1,73m² o in pazienti che richiedono emodialisi) e quindi non ne è raccomandato l'uso in questa popolazione di pazienti. I dati in pazienti con compromissione renale severa (GFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m²) sono limitati; in base a studi di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) in questa popolazione è raccomandabile una riduzione della dose a 25 mg. L'uso di questo medicinale non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (GFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m²) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

Betmiga non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) e quindi non ne è raccomandato l'uso in questa popolazione di pazienti. L'uso di questo medicinale

non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Ipertensione

Mirabegron può causare un aumento della pressione arteriosa. I valori pressori devono essere misurati al basale e periodicamente nel corso del trattamento con mirabegron, soprattutto nei pazienti ipertesi. In pazienti con ipertensione al secondo stadio (pressione arteriosa sistolica \geq 160 mmHg e/o pressione arteriosa diastolica \geq 100 mmHg) vi sono dati limitati.

Pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito

Nel corso di studi clinici, la somministrazione di Betmiga alle dosi terapeutiche non ha causato un prolungamento dell'intervallo QT clinicamente rilevante (vedere paragrafo 5.1). D'altronde, negli studi non sono stati inclusi pazienti con anamnesi di prolungamento dell'intervallo QT o pazienti che stanno assumendo medicinali noti per prolungare l'intervallo QT, quindi l'effetto di mirabegron in questi pazienti non è noto. Deve essere usata cautela quando mirabegron viene somministrato a questi pazienti.

Pazienti con ostruzione cervico uretrale che assumono medicinali antimuscarinici per l'OAB

Nel periodopostmarketing, tra i pazienti che assumono mirabegron, sono stati riportati casi di ritenzione urinaria in soggetti con ostruzione cervico uretrale (bladder outlet obstruction – BOO) e in soggetti che assumono medicinali antimuscarinici per il trattamento dell'OAB. Uno studio clinico controllato di sicurezza in pazienti con BOO non ha dimostrato l'aumento di ritenzione urinaria in pazienti trattati con Betmiga; tuttavia, Betmiga deve essere somministrato con cautela in pazienti con BOO clinicamente significativa e in pazienti che assumono medicinali antimuscarinici per il trattamento dell'OAB.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dati *in vitro*

Mirabegron viene trasportato e metabolizzato attraverso molteplici vie. Mirabegron è un substrato per il citocromo P450 CYP3A4, CYP2D6, butirrilcolinesterasi, uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT), il trasportatore di membrana in direzione extra-cellulare P-glicoproteina (P-gp) e il trasportatore in direzione intra-cellulare di cationi organici (OCT) OCT1, OCT2 e OCT3. Studi con mirabegron su microsomi epatici umani e CYP ricombinanti umani hanno dimostrato che mirabegron è un inibitore del CYP2D6 moderato e tempo-dipendente e un debole inibitore del CYP3A. A elevate concentrazioni mirabegron ha inibito il trasporto di farmaci mediato da P-gp.

Dati *in vivo*

Interazione tra farmaci

L'effetto della co-somministrazione di farmaci sulla farmacocinetica di mirabegron e l'effetto di mirabegron sulla farmacocinetica di farmaci co-somministrati sono stati valutati in studi a dosi singole e a dosi ripetute. Gran parte delle interazioni tra farmaci sono state studiate somministrando mirabegron alla dose di 100 mg come compressa a sistema di assorbimento orale controllato (OCAS). Studi di interazione di mirabegron con metoprololo e con metformina hanno utilizzato mirabegron a rilascio immediato (IR) 160 mg.

Interazioni clinicamente rilevanti tra mirabegron e medicinali che inibiscono, inducono o sono substrato per uno degli isoenzimi di CYP o trasportatori non sono previste, ad eccezione per l'effetto inibitore di mirabegron sul metabolismo dei substrati del CYP2D6.

Effetto degli inibitori enzimatici

L'esposizione a mirabegron (AUC) era aumentata di 1,8 volte in presenza di potenti inibitori di CYP3A/P-gp ketoconazolo in volontari sani. Quando Betmiga è co-somministrato con inibitori del CYP3A e/o P-gp non è richiesto un aggiustamento della dose. D'altra parte in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (GFR da 30 a 89 mL/min/1,73 m²) o compromissione epatica media (Classe A di Child-Pough) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A, come itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir e claritromicina, la dose giornaliera raccomandata è di 25 mg una volta al giorno con o senza cibo (vedere paragrafo 4.2). Betmiga non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (GFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m²) o in pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pough) che ricevono contemporaneamente inibitori del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Effetto degli induttori enzimatici

Sostanze che sono induttori del CYP3A o del P-gp riducono la concentrazione plasmatica di mirabegron. Non sono necessari aggiustamenti della dose quando mirabegron viene somministrato con rifampicina o altri induttori del CYP3A o P-gp a dosi terapeutiche.

Effetto del polimorfismo del CYP2D6

Il polimorfismo genetico del CYP2D6 ha un impatto minimo sull'esposizione plasmatica media a mirabegron (vedere paragrafo 5.2). L'interazione di mirabegron con un noto inibitore del CYP2D6 non è prevista e non è stata studiata. Non sono necessari aggiustamenti della dose di mirabegron quando questo è somministrato con inibitori del CYP2D6 o in pazienti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6.

Effetto di mirabegron sui substrati del CYP2D6

In volontari sani, la potenza inibitoria di mirabegron nei confronti di CYP2D6 è moderata e l'attività del CYP2D6 viene recuperata in 15 giorni dopo la sospensione di mirabegron. Somministrazioni ripetute della dose giornaliera di mirabegron IR causano un aumento del 90% della C_{max} e del 229% dell'AUC di una dose singola di metoprololo. Somministrazioni ripetute della dose giornaliera di mirabegron causano un aumento del 79% della C_{max} e del 241% dell'AUC di una dose singola di desipramina.

Deve essere utilizzata cautela nel caso in cui mirabegron venga co-somministrato con medicinali con stretto indice terapeutico e metabolizzati in misura significativa dal CYP2D6, come tioridazina, antiaritmici del Tipo C1 (ad es. flecainide, propafenone) e antidepressivi triciclici (ad es. imipramina, desipramina). Deve essere usata cautela anche nel caso in cui mirabegron sia co-somministrato con substrati del CYP2D6 la cui dose deve essere titolata singolarmente.

Effetto di mirabegron sui trasportatori

Mirabegron è un debole inibitore del P-gp. In volontari sani, mirabegron aumenta la C_{max} e l'AUC rispettivamente del 29% e del 27% della digossina, substrato del P-gp. In pazienti che stanno iniziando ad assumere l'associazione di Betmiga e digossina, deve essere inizialmente prescritta la dose minore di digossina. La concentrazione sierica di digossina deve essere monitorata e utilizzata per la titolazione del dosaggio della digossina per ottenere l'effetto clinico desiderato. Deve essere tenuto in considerazione il potenziale di inibizione di mirabegron nei confronti del P-gp quando Betmiga è combinato con substrati sensibili al P-gp, ad es. dabigatran.

Altre interazioni

Non sono state osservate interazioni clinicamente rilevanti quando mirabegron è stato co-somministrato con dosi terapeutiche di solifenacina, tamsulosina, warfarina, metformina o con medicinali contraccettivi orali combinati contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel. L'aggiustamento della dose non è raccomandato.

L'aumento dell'esposizione a mirabegron causato dall'interazione farmaco-farmaco può essere associato all'aumento della frequenza delle pulsazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Betmiga non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Betmiga in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Mirabegron viene escreto nel latte dei roditori, è quindi prevedibile che sia presente nel latte umano (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati condotti studi per verificare l'impatto di mirabegron sulla produzione di latte negli esseri umani, la sua presenza nel latte materno o il suo effetto sui bambini allattati.

Betmiga non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti correlati al trattamento con mirabegron sulla fertilità negli animali (vedere paragrafo 5.3). L'effetto di mirabegron sulla fertilità umana non è stato stabilito.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Betmiga non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Betmiga è stata valutata in 8.433 pazienti con OAB, dei quali 5.648 avevano ricevuto almeno una dose di mirabegron nel corso delle fasi 2/3 del programma clinico, e 622 pazienti avevano ricevuto Betmiga per almeno 1 anno (365 giorni). Nei tre studi di fase 3, in doppio cieco verso placebo, della durata di 12 settimane, l'88% dei pazienti aveva completato il trattamento con questo medicinale e il 4% lo aveva interrotto a causa di eventi avversi. Gran parte delle reazioni era di entità da lieve a moderata.

Le reazioni avverse più comuni riportate in pazienti trattati con Betmiga 50 mg nel corso dei tre studi di fase 3, in doppio cieco verso placebo, della durata di 12 settimane sono state tachicardia e infezioni del tratto urinario. La frequenza della tachicardia è stata 1,2% nei pazienti che avevano ricevuto Betmiga 50 mg. La tachicardia ha causato la sospensione del trattamento nello 0,1% dei pazienti che avevano ricevuto Betmiga 50 mg. La frequenza delle infezioni alle vie urinarie è stata 2,9% nei pazienti che avevano ricevuto Betmiga 50 mg. Le infezioni alle vie urinarie non hanno causato la sospensione del trattamento in nessuno dei pazienti che avevano ricevuto Betmiga 50 mg. Tra le reazioni avverse gravi erano comprese le fibrillazioni atriali (0,2%).

Le reazioni avverse osservate durante uno studio di 1 anno (lungo termine) verso il principio attivo (antagonista muscarinico) sono state simili per tipo e severità a quelle osservate nei tre studi di fase 3, in doppio cieco verso placebo, della durata di 12 settimane.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse osservate nel corso dei tre studi di fase 3, in doppio cieco verso placebo, della durata di 12 settimane.

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno dello stesso gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni	Infezione del tratto urinario	Infezione vaginale Cistite			
Disturbi psichiatrici					Insonnia* Stato confusionale*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea* Capogiri*				
Patologie dell'occhio			Edema della palpebra		
Patologie cardiache	Tachicardia	Palpitazione Fibrillazione atriale			
Patologie vascolari				Crisi ipertensiva*	
Patologie gastrointestinali	Nausea* Costipazione* Diarrea*	Dispepsia Gastrite	Edema delle labbra		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria Rash Rash maculare Rash papulare Prurito	Vasculite leucocitoclastica Porpora Angioedema*		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Gonfiore delle articolazioni			
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria*		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Prurito vulvovaginale			
Esami diagnostici		Aumento della			

		pressione arteriosa Aumento delle GGT Aumento delle AST Aumento delle ALT			
--	--	--	--	--	--

*osservato nel corso dell'esperienza post-marketing

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Mirabegron è stato somministrato a volontari sani a dosi singole fino a 400 mg. A questa dose, gli eventi avversi registrati comprendevano palpitazioni (1 su 6 soggetti) e aumento delle pulsazioni oltre i 100 battiti al minuto (bpm) (3 su 6 soggetti). Dosi multiple di mirabegron fino a 300 mg al giorno per 10 giorni hanno mostrato un aumento delle pulsazioni e della pressione arteriosa sistolica, quando somministrato in volontari sani.

Il trattamento del sovradosaggio deve essere sintomatico e di supporto. In caso di sovradosaggio, è raccomandato il monitoraggio delle pulsazioni, della pressione arteriosa e dell'ECG.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, antispastici delle vie urinarie. Codice ATC: G04BD12.

Meccanismo d'azione

Mirabegron è un agonista potente e selettivo dei recettori adrenergici beta 3. Mirabegron ha determinato il rilassamento della muscolatura liscia della vescica nel tessuto isolato di ratto e umano, l'aumento delle concentrazioni di adenosin monofosfato ciclico (cAMP) nel tessuto della vescica di ratto, e ha mostrato un effetto rilassante sulla vescica in modelli di vescica urinaria di ratto. Mirabegron ha aumentato il volume medio di svuotamento per minzione e ridotto la frequenza delle contrazioni che non portano allo svuotamento, senza influire sulla pressione di svuotamento o sull'urina residua in modelli di vescica iperattiva nel ratto. In un modello di scimmia, mirabegron ha dimostrato una ridotta frequenza di svuotamento. Questi risultati indicano che mirabegron migliora la funzione di accumulo dell'urina, stimolando i recettori adrenergici beta 3 nella vescica.

Nel corso della fase di accumulo, ovvero quando l'urina si accumula nella vescica, la stimolazione dei nervi simpatici è prevalente. La noradrenalina viene rilasciata dalle terminazioni nervose, determinando per lo più l'attivazione dei recettori beta-adrenergici della muscolatura vescicale, e quindi il rilassamento della muscolatura liscia della vescica. Durante la fase di svuotamento la vescica è controllata prevalentemente dal sistema nervoso parasimpatico. L'acetilcolina, rilasciata dalle terminazioni nervose pelviche, stimola i recettori colinergici M2 e M3, inducendo la contrazione della vescica. L'attivazione della via M2 inibisce inoltre gli aumenti di cAMP indotti dai recettori adrenergici beta 3. Pertanto, la stimolazione dei recettori adrenergici beta 3 non deve interferire con il

processo di svuotamento. Questo è stato confermato nel ratto con parziale ostruzione dell'uretra, dove mirabegron ha ridotto la frequenza delle contrazioni non inducenti lo svuotamento, senza influire sul volume di svuotamento per minzione, né sulla pressione di svuotamento o sul volume di urina residua.

Effetti farmacodinamici

Urodinamica

Betmiga alle dosi di 50 mg e 100 mg somministrato una volta al giorno per 12 settimane in soggetti maschi con sintomi delle basse vie urinarie (LUTS) e ostruzione cervico uretrale (BOO) non ha mostrato effetti sui parametri cistometrici ed è risultato sicuro e ben tollerato. Gli effetti di mirabegron sulla velocità massima di flusso e sulla pressione del detrusore alla velocità massima di flusso sono stati valutati in uno studio di urodinamica condotto su 200 pazienti maschi con LUTS e BOO. La somministrazione di mirabegron alle dosi di 50 mg e 100 mg una volta al giorno per 12 settimane non ha influito negativamente sulla velocità massima di flusso o sulla pressione del detrusore alla velocità massima di flusso. In questo studio in pazienti maschi con LUTS/BOO, la variazione media aggiustata (SE) dal basale alla fine del trattamento nel volume residuo dopo svuotamento (mL) è stata rispettivamente di 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) per i gruppi placebo, mirabegron 50 mg e mirabegron 100 mg.

Effetto sull'intervallo QT

Betmiga alle dosi di 50 mg e 100 mg non ha avuto effetto sull'intervallo QT corretto individualmente per la frequenza cardiaca (intervallo QTcI) valutato sia per sesso sia nell'intero gruppo.

Uno studio QT approfondito (TQT, thorough QT) (n=164 volontari sani di sesso maschile e n=153 volontari sani di sesso femminile con un'età media di 33 anni) ha valutato l'effetto di dosi orali ripetute di mirabegron alla dose indicata (50 mg una volta al giorno) e due dosi sovraterapeutiche (100 mg e 200 mg una volta al giorno) sull'intervallo QTcI. Le dosi sovraterapeutiche sono pari rispettivamente a circa 2,6 e 6,5 volte l'esposizione della dose terapeutica. Come controllo positivo è stata utilizzata una dose singola di 400 mg di moxifloxacina. Ciascun livello di dose di mirabegron e moxifloxacina è stato valutato in bracci di trattamento separati, entrambi con controllo con placebo (disegno cross-over in parallelo). Per i soggetti maschili e femminili che avevano ricevuto mirabegron a dosi di 50 mg e 100 mg, il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, test a una coda, non ha superato 10 msec in qualsiasi momento per la massima differenza media associata al tempo rispetto a placebo nell'intervallo QTcI. Nei soggetti di sesso femminile che avevano ricevuto mirabegron alla dose di 50 mg, la differenza media rispetto a placebo nell'intervallo QTcI a 5 ore dalla dose era 3,67 msec (limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% test a una coda, 5,72 msec). Nei soggetti maschili la differenza era 2,89 msec (limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, test a una coda, 4,90 msec). A una dose di 200 mg di mirabegron, l'intervallo QTcI non ha superato 10 msec in qualsiasi momento nei soggetti maschili, mentre nei soggetti di sesso femminile il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% a una coda ha superato 10 msec tra 0,5 e 6 ore, con una differenza massima verso placebo a 5 ore dove l'effetto medio era pari a 10,42 msec (limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, test a una coda, 13,44 msec). I risultati relativi a QTcF e QTcIf erano coerenti con l'intervallo QTcI.

In questo studio TQT, mirabegron ha determinato un aumento della frequenza cardiaca all'ECG in modo dose-dipendente nel range esaminato di dose tra 50 mg e 200 mg. La differenza media massima verso placebo della frequenza cardiaca variava da 6,7 bpm con mirabegron 50 mg a 17,3 bpm con mirabegron 200 mg nei soggetti sani.

Effetti sulla frequenza delle pulsazioni e sulla pressione arteriosa nei pazienti con OAB

Nei tre studi di fase 3, in doppio cieco verso placebo, della durata di 12 settimane, nei pazienti con OAB (età media: 59 anni) che avevano ricevuto Betmiga 50 mg una volta al giorno, è stato osservato un aumento della differenza media verso placebo di circa 1 bpm della frequenza delle pulsazioni e di circa 1 mmHg o inferiore per la pressione arteriosa sistolica / pressione arteriosa diastolica (SBP/DBP). Le variazioni della frequenza delle pulsazioni e della pressione arteriosa risultano reversibili con la sospensione del trattamento.

Effetto sulla pressione intraoculare (IOP)

Mirabegron 100 mg somministrato una volta al giorno non ha evidenziato un aumento della IOP nei soggetti sani dopo 56 giorni di trattamento. In uno studio di fase 1 di valutazione dell'effetto di Betmiga sulla IOP mediante tonometria ad applanazione di Goldmann in 310 soggetti sani, una dose di 100 mg di mirabegron è risultata non inferiore al placebo per l'endpoint primario della differenza di trattamento in termini di variazione media dal basale al giorno 56 nella IOP media/soggetto; il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, test a due code della differenza di trattamento tra mirabegron 100 mg e placebo era pari a 0,3 mmHg.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Betmiga è stata valutata in tre studi di fase 3 randomizzati, in doppio cieco verso placebo, della durata di 12 settimane, per il trattamento della sindrome della vescica iperattiva associata a sintomi di urgenza e frequenza con o senza incontinenza. Sono stati inclusi pazienti di sesso femminile (72%) e di sesso maschile (28%) con un'età media di 59 anni (fascia di età: 18-95 anni). La popolazione in studio era costituita per circa il 48% da pazienti non sottoposti in precedenza a terapie antimuscariniche e per circa il 52% da pazienti trattati in precedenza con medicinali antimuscarinici. In uno studio, 495 pazienti hanno ricevuto un farmaco di controllo attivo (formulazione a rilascio prolungato a base di tolterodina).

Gli endpoint di efficacia co-primari erano costituiti da: (1) variazione dal basale del numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore alla fine del trattamento; (2) variazione dal basale alla fine del trattamento del numero medio di minzioni per 24 ore in base a un diario delle minzioni completato nell'arco di 3 giorni. Mirabegron ha evidenziato miglioramenti statisticamente significativi verso placebo per entrambi gli endpoint co-primari nonché per gli endpoint secondari (vedere Tabelle 2 e 3).

Tabella 2: Endpoint di efficacia co-primari e secondari selezionati alla fine del trattamento per gli studi aggregati

Parametro	Studi aggregati (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore (FAS-I) (endpoint co-primario)		
n	878	862
Valore basale medio	2,73	2,71
Variazione media rispetto al basale†	-1,10	-1,49
Differenza media verso placebo† (95% CI)	--	-0,40(-0,58, -0,21)
p	--	<0,001#
Numero medio di minzioni per 24 ore (FAS) (endpoint co-primario)		
n	1328	1324
Valore basale medio	11,58	11,70
Variazione media rispetto al basale†	-1,20	-1,75
Differenza media verso placebo† (95% CI)	--	-0,55(-0,75, -0,36)
p	--	<0,001#
Volume di svuotamento medio (mL) per minzione (FAS) (endpoint secondario)		
n	1328	1322
Valore basale medio	159,2	159,0
Variazione media rispetto al basale†	9,4	21,4
Differenza media verso placebo†(95% CI)	--	11,9(8,3, 15,5)
p	--	<0,001#
Livello medio di urgenza (FAS) (endpoint secondario)		
n	1325	1323
Valore basale medio	2,39	2,42
Variazione media rispetto al basale†	-0,15	-0,26
Differenza media verso placebo†(95% CI)	--	-0,11(-0,16, -0,07)
p	--	<0,001#
Numero medio di episodi di incontinenza da urgenza per 24 ore (FAS-I) (endpoint secondario)		
n	858	834
Valore basale medio	2,42	2,42
Variazione media rispetto al basale†	-0,98	-1,38
Differenza media verso placebo†(95% CI)	--	-0,40(-0,57, -0,23)
p	--	<0,001#
Numero medio di episodi di urgenza di grado 3 o 4 per 24 ore (FAS) (endpoint secondario)		
n	1324	1320
Valore basale medio	5,61	5,80
Variazione media rispetto al basale†	-1,29	-1,93
Differenza media verso placebo†(95% CI)	--	-0,64(-0,89, -0,39)
p	--	<0,001#
Soddisfazione nei confronti del trattamento – Scala analogica visiva (FAS) (endpoint secondario)		
n	1195	1189
Valore basale medio	4,87	4,82
Variazione media rispetto al basale†	1,25	2,01
Differenza media verso placebo†(95% CI)	--	0,76(0,52, 1,01)

Parametro	Studi aggregati (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
p	--	<0,001*

Gli studi aggregati erano costituiti dagli studi 046 (Europa/ Australia), 047 (Nord America [NA]) e 074 (Europa / NA).

† Media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso e studio.

* Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 senza correzione della molteplicità.

Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 con correzione della molteplicità.

FAS: Full analysis set, tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio in doppio cieco e con una misura delle minzioni nel diario al basale e almeno 1 diario delle visite post-basale con una misura delle minzioni.

FAS-I: Sottogruppo di FAS con almeno 1 episodio di incontinenza nel diario al basale.

CI: Intervallo di Confidenza

Tabella 3: Endpoint di efficacia co-primari e secondari selezionati alla fine del trattamento per gli studi 046, 047 e 074

Parametro	Studio 046			Studio 047		Studio 074	
	Placebo	Mirabegron n 50 mg	Tolterodina e ER 4 mg	Placebo	Mirabegron n 50 mg	Placebo	Mirabegron n 50 mg
Numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore (FAS-I) (endpoint co-primario)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Valore basale medio	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Variazione media rispetto al basale†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Differenza media verso placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% Intervallo di confidenza	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Numero medio di minzioni per 24 ore (FAS) (endpoint co-primario)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Valore basale medio	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Variazione media rispetto al basale †	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Differenza media verso placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% Intervallo di confidenza	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Volume di svuotamento medio (mL) per minzione (FAS) (endpoint secondario)							

Parametro	Studio 046			Studio 047		Studio 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
n	480	472	475	433	424	415	426
Valore basale medio	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Variazione media rispetto al basale†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Differenza media verso placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% Intervallo di confidenza	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Livello medio di urgenza (FAS) (endpoint secondario)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Valore basale medio	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Variazione media rispetto al basale†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Differenza media verso placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Intervallo di confidenza	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Numero medio di episodi di incontinenza da urgenza per 24 ore (FAS-I) (endpoint secondario)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Valore basale medio	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Variazione media rispetto al basale†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Differenza media verso placebo†(95% CI)	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Intervallo di confidenza	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Numero medio di episodi con gradi di urgenza 3 o 4 per 24 ore (FAS) (endpoint secondario)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Valore basale medio	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Variazione	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94

Parametro	Studio 046			Studio 047		Studio 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
media rispetto al basale†							
Differenza media verso placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Intervallo di confidenza	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Soddisfazione nei confronti del trattamento – Scala analogica visiva (FAS) (endpoint secondario)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Valore basale medio	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Variazione media rispetto al basale†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Differenza media verso placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Intervallo di confidenza	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

† Media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso e regione geografica.

* Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 senza correzione della molteplicità.

Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 con correzione della molteplicità.

‡ Da un punto di vista statistico superiorità non significativa rispetto al placebo al livello 0,05 con correzione della molteplicità.

FAS: Full analysis set, tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio in doppio cieco e con calcolo delle minzioni nel diario al basale e almeno 1 diario delle visite post-basale con una misura delle minzioni.

FAS-I: Sottogruppo di FAS con almeno 1 episodio di incontinenza nel diario al basale.

Betmiga 50 mg somministrato una volta al giorno si è rivelato efficace alla prima rilevazione alla settimana 4, e l'efficacia è stata mantenuta durante l'intero periodo di trattamento della durata di 12 settimane. Uno studio a lungo termine randomizzato verso farmaco di controllo attivo ha dimostrato il mantenimento dell'efficacia durante l'intero periodo di trattamento della durata di 1 anno.

Miglioramento soggettivo dei parametri della qualità della vita in riferimento alla salute

Nei tre studi di fase 3, in doppio cieco verso placebo, della durata di 12 settimane il trattamento dei sintomi della OAB con mirabegron somministrato una volta al giorno ha determinato un miglioramento statisticamente significativo verso placebo dei seguenti parametri della qualità della vita in riferimento alla salute: soddisfazione nei confronti del trattamento e fastidiosità dei sintomi.

Efficacia nei pazienti sottoposti o meno in precedenza a terapie antimuscariniche per il trattamento della OAB

L'efficacia è stata dimostrata in pazienti sia sottoposti che non sottoposti in precedenza a terapie antimuscariniche per il trattamento della OAB. Mirabegron si è inoltre rivelato efficace nei pazienti che avevano sospeso in precedenza il trattamento con terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB per insufficiente efficacia (vedere Tabella 4).

Tabella 4: Endpoint di efficacia co-primari per i pazienti sottoposti in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB

Parametro	Studi unificati (046, 047, 074)		Studio 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodina ER 4 mg
Pazienti sottoposti in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB					
Numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Valore basale medio	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Variazione media rispetto al basale†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Differenza media verso placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Numero medio di minzioni per 24 ore (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Valore basale medio	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Variazione media rispetto al basale†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Differenza media verso placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pazienti sottoposti in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB che hanno interrotto il trattamento per insufficiente efficacia					
Numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Valore basale medio	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Variazione media rispetto al basale†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Differenza media verso placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Numero medio di minzioni per 24 ore (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Valore basale medio	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Variazione media rispetto al basale†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Differenza media verso placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Gli studi unificati erano costituiti dagli studi 046 (Europa / Australia), 047 (Nord America [NA]) e 074 (Europa / NA).

† Media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso, studio, sottogruppo, sottogruppo di interazione di trattamento per gli Studi Riuniti e media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso e regione geografica, sottogruppo, sottogruppo di interazione di trattamento per lo studio 046.

FAS: Full analysis set, tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio in doppio cieco e con misura delle minzioni nel diario al basale e almeno 1 diario delle visite post-basale con misura delle minzioni.

FAS-I: Sottogruppo di FAS con almeno 1 episodio di incontinenza nel diario al basale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Betmiga in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nelle indicazioni "Trattamento della sindrome della vescica iperattiva idiopatica" e "Trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogena" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Successivamente alla somministrazione orale in volontari sani, mirabegron viene assorbito per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) tra 3 e 4 ore. La biodisponibilità assoluta è aumentata dal 29% a una dose di 25 mg al 35% a una dose di 50 mg. La C_{max} e l'AUC medie sono aumentate in modo più che proporzionale alla dose rispetto al range di dose. Nella popolazione totale di soggetti maschi e femmine, un aumento di 2 volte della dose di mirabegron, da 50 mg a 100 mg, ha determinato un aumento della C_{max} e dell' AUC_{tau} pari rispettivamente a circa 2,9 e 2,6 volte, mentre un aumento di 4 volte della dose di mirabegron, da 50 mg a 200 mg, ha determinato un aumento della C_{max} e della AUC_{tau} pari rispettivamente a circa 8,4 e 6,5 volte. Le concentrazioni allo *steady state* vengono raggiunte entro 7 giorni dalla somministrazione di mirabegron una volta al giorno.

Successivamente alla somministrazione una volta al giorno, l'esposizione plasmatica di mirabegron allo *steady state* è pari a circa il doppio di quella osservata successivamente alla somministrazione di una dose singola.

Effetto del cibo sull'assorbimento

La co-somministrazione di una compressa da 50 mg e di un pasto a elevato contenuto di grassi ha determinato una riduzione della C_{max} e dell'AUC di mirabegron rispettivamente del 45% e del 17%. Un pasto a basso contenuto di grassi ha determinato una riduzione della C_{max} e dell'AUC di mirabegron rispettivamente del 75% e del 51%. Negli studi di fase 3 mirabegron è stato somministrato con o senza cibo, rivelandosi sicuro ed efficace. Mirabegron può dunque essere assunto con o senza cibo alla dose raccomandata.

Distribuzione

Mirabegron viene ampiamente distribuito. Il volume di distribuzione allo *steady state* (V_{ss}) è pari a circa 1670 L. Mirabegron si lega (per circa il 71%) alle proteine plasmatiche umane ed evidenzia un'affinità moderata per l'albumina e l'alfa-1 glicoproteina acida. Mirabegron si distribuisce negli eritrociti. Le concentrazioni eritrocitarie *in vitro* di ^{14}C -mirabegron sono risultate circa 2 volte superiori rispetto a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

Mirabegron viene metabolizzato attraverso molteplici vie che interessano la dealchilazione, l'ossidazione, la glucuronidazione (diretta) e l'idrolisi amidica. Mirabegron è il principale componente circolante successivamente alla somministrazione di una dose singola di ^{14}C -mirabegron. Nel plasma umano sono stati osservati due metaboliti principali; entrambi sono glucuronidi di fase 2

che rappresentano rispettivamente il 16% e l'11% dell'esposizione totale. Questi metaboliti non sono farmacologicamente attivi.

In base a studi *in vitro*, sembra che mirabegron non inibisca il metabolismo di medicinali co-somministrati metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 poiché mirabegron non inibisce l'attività di questi enzimi a concentrazioni clinicamente rilevabili. Mirabegron non induce il CYP1A2 o CYP3A. Si ipotizza che mirabegron non causi inibizione clinicamente significativa dei trasportatori di farmaci OCT- mediati.

Benché gli studi *in vitro* suggeriscano un ruolo per il CYP2D6 e il CYP3A4 nel metabolismo ossidativo di mirabegron, i risultati *in vivo* indicano che questi isoenzimi svolgono un ruolo limitato nell'eliminazione complessiva. Studi *in vitro* ed *ex vivo* hanno evidenziato il coinvolgimento della butirrilcolinesterasi, dell'UGT ed eventualmente dell'alcol deidrogenasi (ADH) nel metabolismo di mirabegron, in aggiunta al CYP3A4 e al CYP2D6.

Polimorfismo del CYP2D6

In soggetti sani che sono genotipicamente scarsi metabolizzatori dei substrati del CYP2D6 (utilizzati in sostituzione dell'inibizione del CYP2D6), la C_{max} e l' AUC_{inf} medie di una dose singola di 160 mg della formulazione mirabegron IR è stata 14% e 19% superiore che nei forti metabolizzatori, indicando che il polimorfismo genetico CYP2D6 ha un impatto minimo sull'esposizione plasmatica media a mirabegron. L'interazione di mirabegron con un inibitore noto del CYP2D6 non è prevedibile e non è stata studiata. Non è necessario un aggiustamento della dose di mirabegron quando viene somministrato con inibitori del CYP2D6 o in pazienti scarsi metabolizzatori di CYP2D6.

Eliminazione

La clearance corporea totale (CL_{tot}) del plasma è pari a circa 57 L/h. L'emivita di eliminazione terminale ($t_{1/2}$) è pari a circa 50 ore. La clearance renale (CL_R) è pari a circa 13 L/h, il che corrisponde a quasi il 25% della CL_{tot} . L'eliminazione renale di mirabegron avviene principalmente attraverso la secrezione tubulare attiva insieme alla filtrazione glomerulare. L'escrezione urinaria di mirabegron immodificato è dose-dipendente e varia da circa il 6,0% successivamente a una dose giornaliera di 25 mg al 12,2% successivamente a una dose giornaliera di 100 mg. In seguito alla somministrazione di 160 mg di ^{14}C -mirabegron in volontari sani, circa il 55% del radiomarcatore è stato recuperato nell'urina e il 34% nelle feci. Mirabegron immodificato rappresentava circa il 45% della radioattività urinaria, indicando la presenza di metaboliti. Mirabegron immodificato rappresentava la maggior parte della radioattività fecale.

Età

La C_{max} e l' AUC di mirabegron e dei suoi metaboliti successivamente alla somministrazione di dosi orali multiple in volontari anziani (età ≥ 65 anni) erano analoghe a quelle dei volontari più giovani (età 18-45 anni).

Sesso

La C_{max} e l' AUC sono superiori rispettivamente di circa il 40-50% nei soggetti di sesso femminile rispetto ai soggetti maschili. Le differenze della C_{max} e dell' AUC in base al sesso sono attribuite a differenze in termini di peso corporeo e biodisponibilità.

Etnia

La farmacocinetica di mirabegron non è influenzata dall'etnia.

Compromissione renale

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 100 mg di Betmiga in volontari con compromissione renale in forma lieve (eGFR da 60 a 89 mL/min/1,73 m² secondo la stima dello studio

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)), la C_{max} e l'AUC medie di mirabegron sono aumentate rispettivamente del 6% e del 31% rispetto ai volontari con funzione renale normale. Nei volontari con compromissione renale moderata (eGFR-MDRD da 30 a 59 mL/min/1,73 m²), la C_{max} e l'AUC sono aumentate rispettivamente del 23% e del 66%. Nei volontari con compromissione renale severa (eGFR-MDRD da 15 a 29 mL/min/1,73 m²), la C_{max} e l'AUC medie sono risultate superiori rispettivamente del 92% e del 118%. Mirabegron non è stato studiato in pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (GFR < 15 mL/min/1,73 m² o pazienti che richiedono emodialisi).

Compromissione epatica

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 100 mg di Betmiga in volontari con compromissione epatica lieve (Classe A di Child-Pugh), la C_{max} e l'AUC medie di mirabegron sono aumentate rispettivamente del 9% e del 19% rispetto ai volontari con funzione epatica normale. Nei volontari con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh), la C_{max} e l'AUC medie sono risultate superiori rispettivamente del 175% e del 65%. Mirabegron non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici hanno identificato organi bersaglio della tossicità compatibili con le osservazioni cliniche. Nel ratto sono stati evidenziati aumenti transitori degli enzimi epatici e alterazioni degli epatociti (necrosi e riduzione delle particelle di glicogeno). Nel ratto così come nel coniglio, nel cane e nella scimmia è stato osservato un aumento della frequenza cardiaca. Studi di genotossicità e carcinogenicità non hanno evidenziato un potenziale genotossico o cancerogeno *in vivo*.

A dosi subletali (19 volte superiori alla dose equivalente massima raccomandata nell'uomo, maximum human recommended dose MHRD) non sono state osservate alterazioni della fertilità. I risultati più importanti degli studi nel coniglio sullo sviluppo embrionofetale comprendevano malformazioni cardiache (dilatazione dell'aorta, cardiomegalia) a esposizioni sistemiche 36 volte più elevate di quelle osservate all'MHRD. Inoltre, malformazioni del polmone (assenza del lobo accessorio del polmone) ed un aumento delle perdite da impianto sono state osservate nel coniglio ad esposizioni sistemiche 14 volte più elevate che nell'MHRD, mentre nel ratto sono stati notati effetti reversibili sull'ossificazione (coste ondulate, ossificazione ritardata, ridotto numero di segmenti ossificati nello sterno, nel metacarpo o nel metatarso) ad esposizioni sistemiche 22 volte più elevate che nell'MHRD. La tossicità embrionofetale è stata rilevata a dosi associate a tossicità materna. Le malformazioni cardiovascolari osservate nel coniglio è stato dimostrato che sono mediate dall'attivazione del recettore adrenergico beta 1.

Studi di farmacocinetica su mirabegron radiomarcato hanno evidenziato che il composto progenitore e/o i suoi metaboliti sono escreti nel latte del ratto a livelli circa 1,7 volte superiori rispetto ai livelli plasmatici a 4 ore dalla somministrazione (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse

Macrogol 8.000 e 2.000.000

Idrossipropilcellulosa

Butilidrossitoluene

Magnesio stearato

Rivestimento

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato

Ipromellosa 2910, 6 mPa s

Macrogol 8.000

Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato

Ipromellosa 2910, 6 mPa s
Macrogol 8.000
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Validità dopo la prima apertura del flacone: 6 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alu-alu in astucci contenenti 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 200 compresse.
Flaconi in HDPE con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino ed essiccante in gel di silice contenenti 90 compresse. Ciascuna confezione contiene un flacone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/809/001 – 018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2012
Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG/MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALEA. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 25 mg di mirabegron

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse a rilascio prolungato
20 compresse a rilascio prolungato
30 compresse a rilascio prolungato
50 compresse a rilascio prolungato
60 compresse a rilascio prolungato
90 compresse a rilascio prolungato
100 compresse a rilascio prolungato
200 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire la compressa intera. Non spezzarla.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di mirabegron

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse a rilascio prolungato
20 compresse a rilascio prolungato
30 compresse a rilascio prolungato
50 compresse a rilascio prolungato
60 compresse a rilascio prolungato
90 compresse a rilascio prolungato
100 compresse a rilascio prolungato
200 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire la compressa intera. Non spezzarla.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC: {numero}

SN: {numero}

NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 25 mg di mirabegron

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire la compressa intera. Non spezzarla.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Utilizzare entro 6 mesi dall'apertura del flacone

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/809/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO PER FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di mirabegron

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire la compressa intera. Non spezzarla.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Utilizzare entro 6 mesi dall'apertura del flacone

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/809/014

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

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

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 25 mg di mirabegron

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire la compressa intera. Non spezzarla.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Utilizzare entro 6 mesi dall'apertura del flacone

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/809/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA DEL FLACONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 50 mg di mirabegron

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

90 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ingerire la compressa intera. Non spezzarla.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
Utilizzare entro 6 mesi dall'apertura del flacone

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/809/014

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Betmiga e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Betmiga
3. Come prendere Betmiga
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Betmiga
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Betmiga e a cosa serve

Betmiga contiene il principio attivo mirabegron. Si tratta di un rilassante della muscolatura della vescica (un cosiddetto agonista dei recettori adrenergici beta 3), che riduce l'attività di una vescica iperattiva e tratta i relativi sintomi.

Betmiga è usato per il trattamento dei sintomi della sindrome della vescica iperattiva negli adulti, quali:

- improvvisa necessità di svuotare la vescica (cosiddetta urgenza)
- necessità di svuotare la vescica con una frequenza superiore alla norma (cosiddetta aumentata frequenza urinaria)
- incapacità di controllare lo svuotamento della vescica (cosiddetta incontinenza da urgenza).

2. Cosa deve sapere prima di prendere Betmiga

Non prenda Betmiga:

- se è allergico a mirabegron o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha pressione arteriosa molto alta non controllata.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Betmiga:

- se ha problemi a svuotare la vescica o se ha un flusso di urine debole o se assume altri medicinali per la vescica iperattiva, come i farmaci antimuscarinici
- se ha problemi renali o epatici. Il medico può aver bisogno di ridurre la dose o può dirle di non prendere Betmiga, specialmente se sta prendendo altri medicinali come itraconazolo, ketoconazolo (infezioni fungine), ritonavir (HIV/AIDS) o claritromicina (infezioni batteriche). Informi il medico se sta assumendo altri medicinali.
- se evidenzia un'anomalia all'ECG (tracciato dell'attività cardiaca) nota come prolungamento del QT o se sta assumendo un farmaco noto per causare tale anomalia quali:

- medicinali usati per trattare i disturbi del ritmo cardiaco, quali chinidina, sotalolo, procainamide, ibutilide, flecainide, dofetilide e amiodarone;
- medicinali usati per trattare la rinite allergica;
- medicinali antipsicotici (medicinali usati per trattare le malattie mentali), quali tioridazina, mesoridazina, aloperidolo e clorpromazina;
- antifettivi, quali pentamidina, moxifloxacina, eritromicina e claritromicina.

Se ha esperienza di pressione alta, mirabegron può aumentare o peggiorare la pressione arteriosa. Si raccomanda al medico di verificare la pressione arteriosa quando sta prendendo mirabegron.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni poiché la sicurezza e l'efficacia di Betmiga in questo gruppo d'età non è ancora stata dimostrata.

Altri medicinali e Betmiga

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Betmiga può influire sull'azione di altri medicinali e altri medicinali possono avere effetti sul funzionamento di Betmiga.

- Informi il medico se sta assumendo tioridazina (un medicinale usato per trattare le malattie mentali), propafenone o flecainide (medicinali usati per trattare i disturbi del ritmo cardiaco), imipramina o desipramina (medicinali usati per trattare la depressione). Questi medicinali specifici possono rendere necessario un aggiustamento della dose da parte del medico.
- Informi il medico se sta assumendo digossina, un medicinale usato per trattare l'insufficienza cardiaca o i disturbi del ritmo cardiaco. I livelli ematici di questo medicinale vengono misurati dal medico. Qualora i livelli ematici siano fuori dalla norma, il medico può optare per un aggiustamento della dose di digossina.
- Informi il medico se sta assumendo dabigatran etexilato (un farmaco che viene utilizzato per ridurre il rischio di ostruzione dei vasi sanguigni del cervello o del corpo, causato dalla formazione di coaguli in pazienti adulti con anomalie del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale) e con ulteriori fattori di rischio). Questo farmaco può richiedere un aggiustamento della dose da parte del medico.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza non deve prendere Betmiga.

Se sta allattando con latte materno, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. È probabile che questo medicinale passi nel latte materno. Insieme al medico dovrà decidere se prendere Betmiga o allattare. Non è possibile fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non sono disponibili dati che indicano che questo medicinale compromette la capacità di guidare o di usare macchinari.

3. Come prendere Betmiga

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una compressa da 50 mg assunta per via orale una volta al giorno. Se ha problemi renali o epatici, il medico può avere la necessità di ridurre la dose a una compressa da 25 mg assunta per via orale una volta al giorno. Assuma questo farmaco con liquidi e ingerisca la compressa intera. Non spezzi o mastichi la compressa. Betmiga può essere assunto con o senza cibo.

Se prende più Betmiga di quanto deve

Se ha preso più compresse di quelle che le sono state prescritte, o se qualcun altro ha accidentalmente assunto le sue compresse, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'ospedale.

I sintomi di sovradosaggio possono comprendere un battito cardiaco accelerato, un aumento delle pulsazioni o un aumento della pressione arteriosa.

Se dimentica di prendere Betmiga

Se si dimentica di prendere una dose, la prenda appena se ne ricorda, a meno che manchino 6 ore o meno alla dose successiva. Continui quindi a prendere il farmaco alla solita ora.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Se si dimentica di prendere più dosi, contatti il medico e segua i suoi consigli.

Se interrompe il trattamento con Betmiga

Non interrompa il trattamento con Betmiga prematuramente se non vede un effetto immediato. La vescica può aver bisogno di un po' di tempo per adattarsi. Continui ad assumere le compresse. Non interrompa il trattamento quando la condizione della vescica migliora. L'interruzione del trattamento può comportare la ricomparsa dei sintomi della sindrome della vescica iperattiva.

Non interrompa il trattamento con Betmiga senza aver prima parlato con il medico, poiché i sintomi della sindrome della vescica iperattiva possono ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Tra gli effetti indesiderati più gravi vi può essere battito cardiaco irregolare (fibrillazione atriale). Si tratta di effetto indesiderato non comune (può colpire fino a 1 persona su 100), ma qualora si verifici questo effetto indesiderato, smetta di assumere il medicinale e consulti immediatamente un medico.

Se insorge mal di testa, soprattutto improvviso, mal di testa tipo emicrania (pulsante), si rivolga al medico. Possono essere sintomi di grave innalzamento della pressione arteriosa.

Altri effetti indesiderati comprendono:

Effetti indesiderati comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)

- Accelerazione del battito cardiaco (tachicardia)
- Infezione dei canali che conducono l'urina (infezioni del tratto urinario)
- Nausea
- Costipazione
- Mal di testa
- Diarrea
- Capogiri

Effetti indesiderati non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)

- Infezione della vescica (cistite)
- Consapevolezza del battito cardiaco (palpitazioni)
- Infezione vaginale
- Indigestione (dispepsia)
- Infezione dello stomaco (gastrite)
- Gonfiore delle articolazioni

- Prurito della vulva o della vagina (prurito vulvovaginale)
- Aumento della pressione arteriosa
- Aumento degli enzimi epatici (GGT, AST e ALT)
- Prurito, rash o eruzioni cutanee (orticaria, rash, rash maculare, rash papulare, prurito)

Effetti indesiderati rari (possono colpire fino a 1 persona su 1.000)

- Rigonfiamento della palpebra (edema della palpebra)
- Rigonfiamento delle labbra (edema delle labbra)
- Rigonfiamento degli strati più profondi della pelle, causati da un aumento dei fluidi che può colpire qualsiasi parte del corpo compresi il viso, la lingua o la gola e può causare difficoltà respiratorie.
- Chiazze cutanee violacee di piccole dimensioni (porpora)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni per lo più a carico della cute (vasculite leucocitoclastica)
- Incapacità di svuotare completamente la vescica (ritenzione urinaria)

Effetti indesiderati molto rari (possono colpire fino a 1 persona su 10.000)

- Crisi ipertensiva

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Insonnia
- Confusione

Betmiga può aumentare la difficoltà di svuotare la vescica nel caso in cui lei abbia un'ostruzione vescicale o se sta assumendo altri farmaci per trattare la vescica iperattiva. Chiami immediatamente il medico se non riesce a svuotare la vescica.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Betmiga

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, sul blister o sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Dopo la prima apertura del flacone, le compresse devono essere utilizzate entro 6 mesi.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Betmiga

- Il principio attivo è mirabegron.
Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene 25 mg di mirabegron.

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene 50 mg di mirabegron.

– Gli altri componenti sono:

Nucleo delle compresse: Macrogol, idrossipropilcellulosa, butilidrossitoluene, magnesio stearato

Rivestimento: ipromellosa, macrogol, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) (solo nelle compresse da 25 mg).

Descrizione dell'aspetto di Betmiga e contenuto della confezione

Betmiga 25 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato sono compresse di color marrone e di forma ovale, con inciso il logo aziendale e “325” sul medesimo lato.

Betmiga 50 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato sono compresse di color giallo e di forma ovale, con inciso il logo aziendale e “355” sul medesimo lato.

Betmiga è disponibile in blister alu-alu contenenti 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 200 compresse e in flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con essiccante gel di silice e chiusura di sicurezza a prova di bambino, contenenti 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. I flaconi potrebbero non essere disponibili nel suo paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
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 5778200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: +356 21447184

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

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

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0) 203 379 8700

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio ha riesaminato cumulativamente i casi di stato confusionale utilizzando il HLG (High Level Group Term) Deliri (incluso stato confusionale). Dei 138 casi identificati, nessuno è stato considerato un caso indice dal Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, e solo 55 casi sono stati classificati come informativi. Di questi casi informativi, solo 14 casi sono stati descritti in dettaglio, in quanto considerati casi informativi positivi. Di questi casi, in 9 pazienti i sintomi di confusione sono iniziati entro una settimana dall'inizio della terapia con mirabegron e tutti hanno avuto un dechallenge positivo. Si sono ripresi in breve tempo dopo la sospensione di mirabegron. Vi è stato anche un caso con confermato rechallenge positivo dei sintomi dopo aver iniziato il mirabegron tre volte. Inoltre, tra i casi considerati dal Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio come casi informativi confondenti, vi è anche un caso di confusione aggravata verificatosi 2 giorni dopo l'inizio della terapia con mirabegron e nella anamnesi un episodio simile si è verificato 2 mesi prima della segnalazione, dopo l'inizio della terapia con mirabegron.

Cumulativamente e secondo le tabelle riassuntive, lo stato confusionale è stato il disturbo psichiatrico grave più frequentemente riportato (37 segnalazioni gravi, il 18,5% dei disturbi psichiatrici gravi segnalati).

In sintesi, nonostante la maggior parte dei pazienti avesse condizioni mediche preesistenti o assumesse medicinali concomitanti che possono causare stato confusionale, ci sono alcuni casi con un periodo di insorgenza ristretto e un dechallenge positivo e due casi con rechallenge positivo (uno confermato e altri sospettati). La maggior parte dei pazienti sono pazienti anziani secondo le informazioni incluse negli EVDA ma ci sono anche pazienti non anziani. Inoltre, l'uso del mirabegron nei pazienti anziani è elevato in base ai dati provenienti dall'esposizione post-marketing presentati nello PSUR.

Pertanto, dopo aver esaminato tutti i dati, lo stato confusionale deve essere incluso nella sezione 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto con frequenza non nota.