

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada
Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada
Cada comprimido contiene 25 mg de mirabegrón.

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada
Cada comprimido contiene 50 mg de mirabegrón.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Betmiga 25 mg comprimidos
Comprimido marrón, ovalado, marcado con el logotipo de la compañía y «325» en el mismo lado.

Betmiga 50 mg comprimidos
Comprimido amarillo, ovalado, marcado con el logotipo de la compañía y «355» en el mismo lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)
La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Betmiga no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A

		Inhibidores potentes del CYP3A ⁽³⁾	
		Sin inhibidor	Con inhibidor
Insuficiencia renal ⁽¹⁾	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	50 mg	25 mg
	Grave	25 mg	No recomendado
Insuficiencia hepática ⁽²⁾	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	No recomendado

1. Leve: TFG de 60 a 89 ml/min/1,73 m²; moderada: TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; grave: TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m².
2. Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B.
3. Inhibidores potentes del CYP3A ver sección 4.5

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

El comprimido debe tomarse con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar. Puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica \geq 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica \geq 110 mm Hg.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

No se ha estudiado Betmiga en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG $<$ 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG 15 a 29 ml/min/1,73 m²); en base a un estudio farmacocinético (ver sección 5.2) se recomienda en esta población una reducción de la dosis a 25 mg. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Betmiga en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

Hipertensión

Mirabegrón puede aumentar la presión arterial. Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con mirabegrón, especialmente en pacientes con hipertensión.

Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg).

Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT

Betmiga, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos (ver sección 5.1). Sin embargo, ya que en estos ensayos no se incluyeron pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto de mirabegrón en estos pacientes. Se debe tener precaución cuando se administre mirabegrón en estos pacientes.

Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la VH

Se ha notificado retención urinaria en pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga (BOO por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la VH en la experiencia post-comercialización en pacientes que toman mirabegrón. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con BOO no demostró aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Betmiga; sin embargo, Betmiga se debe administrar con precaución a pacientes con BOO clínicamente significativa. Betmiga además se debe administrar con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la VH.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Datos *in vitro*

Mirabegrón se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Mirabegrón es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT), transportador de flujo de glicoproteína P (P-gp) y de los transportadores de influjo de los cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2 y OCT3. Los estudios de mirabegrón en microsomas hepáticos humanos y enzimas CYP humanas recombinantes mostraron que mirabegrón es un inhibidor moderado y tiempo-dependiente de CYP2D6 y un inhibidor débil del CYP3A. Mirabegrón inhibía el transporte de fármacos mediado por P-gp a concentraciones elevadas.

Datos *in vivo*

Interacciones farmacológicas

El efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de mirabegrón y el efecto de mirabegrón sobre la farmacocinética de otros medicamentos fue estudiado en estudios de dosis única y de dosis múltiples. La mayoría de las interacciones farmacológicas fueron estudiadas usando una dosis de 100 mg de mirabegrón administrados como comprimidos con formulación de sistema oral de absorción controlada (OCAS). En los estudios de interacción de mirabegrón con metoprolol y con metformina se usaron 160 mg de mirabegrón de liberación inmediata (IR).

No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegrón y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas de CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de mirabegrón sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.

Efecto de los inhibidores enzimáticos

En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegrón (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando Betmiga se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG de 30 a 89 ml/min/1,73 m²) o insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día con o sin alimentos (ver sección 4.2). No se recomienda Betmiga en pacientes con insuficiencia renal grave

(TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.2 y 4.4).

Efectos de los inductores enzimáticos

Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegrón. No se requiere ajuste de dosis para mirabegrón cuando se administre con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores del CYP3A o P-gp.

Efecto del polimorfismo de CYP2D6

El polimorfismo genético del CYP2D6 tiene un mínimo impacto sobre la exposición plasmática media a mirabegrón (ver sección 5.2). No se prevé la interacción de mirabegrón con un inhibidor conocido del CYP2D6, y no fue estudiada. No es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se administra con inhibidores del CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6.

Efecto de mirabegrón sobre los sustratos CYP2D6

En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de mirabegrón sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con mirabegrón. La administración de dosis múltiples de mirabegrón IR una vez al día resultó en un incremento del 90% en la C_{máx} y en un incremento del 229% en el AUC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de mirabegrón una vez al día resultó en un incremento del 79% en la C_{máx} y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.

Se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente.

Efecto de mirabegrón en los transportadores

Mirabegrón es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegrón aumentó la C_{máx} y el AUC hasta un 29% y 27% respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. Para los pacientes que están iniciando una combinación de mirabegrón y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben monitorizarse y utilizarse para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debería considerar el potencial de mirabegrón para la inhibición de P-gp cuando se combina Betmiga con sustratos P-gp sensibles como por ejemplo dabigatran.

Otras interacciones

No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra mirabegrón de forma concomitante con dosis terapéuticas de solifenacina, tamsulosina, warfarina, metformina o un anticonceptivo oral combinado que contenga etinilestradiol y levonorgestrel. No se recomienda ajuste de dosis.

El aumento de la exposición a mirabegrón debido a las interacciones farmacológicas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Betmiga en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Betmiga en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

Mirabegrón se excreta en la leche de roedores y, por tanto, se espera que esté presente en la leche humana (ver sección 5.3). No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegrón sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos sobre el lactante.

Betmiga no debe administrarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de mirabegrón sobre la fertilidad en animales (ver sección 5.3). No se ha establecido el efecto de mirabegrón sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Betmiga sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Betmiga se evaluó en 8.433 pacientes con VH, de los cuales 5.648 recibieron al menos una dosis de mirabegrón en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron Betmiga al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con este medicamento, y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con Betmiga 50 mg durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración son taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% en los pacientes que recibieron Betmiga 50 mg. La taquicardia indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes tratados con Betmiga 50 mg. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes tratados con Betmiga 50 mg. Las infecciones del tracto urinario no indujeron la retirada de ninguno de los pacientes tratados con Betmiga 50 mg. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%).

Las reacciones adversas observadas durante el estudio con control activo (antimuscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se reflejan las reacciones adversas observadas con mirabegrón en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración.

La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Infección vaginal Cistitis			
Trastornos psiquiátricos					Insomnio* Estado confusional*
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* Mareo*				
Trastornos oculares			Edema de párpados		
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Palpitación Fibrilación auricular			
Trastornos vasculares				Crisis hipertensiva*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas* Estreñimiento* Diarrea*	Dispepsia Gastritis	Edema labial		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Erupción Erupción macular Erupción papular Prurito	Vasculitis leucocitoclástica Púrpura Angioedema*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hinchazón de las articulaciones			
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Prurito vulvovaginal			
Exploraciones complementarias		Aumento de la presión arterial Aumento niveles de GGT Aumento niveles de AST Aumento niveles de ALT			

*observadas durante la experiencia postcomercialización

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Mirabegrón se ha administrado a voluntarios sanos a dosis únicas de hasta 400 mg. A esta dosis, entre los acontecimientos adversos notificados se incluyeron palpitaciones (1 de 6 sujetos) y aumentos de la frecuencia del pulso que excedía de 100 latidos por minuto (lpm) (3 de 6 sujetos). Dosis múltiples de mirabegrón de hasta 300 mg diarios durante 10 días mostraron aumentos en la frecuencia del pulso y en la presión arterial sistólica cuando se administraban a voluntarios sanos.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y complementario. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento de la frecuencia del pulso, la presión arterial y el ECG.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológico, antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04BD12.

Mecanismo de acción

Mirabegrón es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico. Mirabegrón inducía relajación del músculo liso de la vejiga en tejido aislado de rata y humano, aumentaba las concentraciones del adenosin monofosfato cíclico (AMPC) en tejido de vejiga de rata y mostraba un efecto relajante de la vejiga en modelos funcionales de vejiga de rata. Mirabegrón aumentaba el volumen medio miccional y disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales, sin afectar a la presión de vaciado o la orina residual en modelos de hiperactividad de la vejiga en ratas. En un modelo en monos, mirabegrón mostró una disminución de la frecuencia de vaciado. Estos resultados indican que mirabegrón potencia la función de llenado de la orina estimulando los receptores beta 3 adrenérgicos en la vejiga.

Durante la fase de llenado de orina, cuando ésta se acumula en la vejiga, predomina la estimulación de la función simpática. Se libera noradrenalina de las terminaciones nerviosas, lo que induce predominantemente la activación del receptor beta adrenérgico en la musculatura de la vejiga y, por tanto, la relajación del músculo liso de la misma. Durante la fase de vaciado de la orina, la vejiga está predominantemente bajo el control del sistema nervioso parasimpático. La acetilcolina, liberada a partir de terminaciones nerviosas pélvicas, estimula a los receptores colinérgicos M2 y M3, induciendo la contracción de la vejiga. La activación de la vía M2 también inhibe el aumento de AMPc inducido por el receptor beta 3 adrenérgico. Por tanto, la estimulación del receptor beta 3 adrenérgico no debería interferir con el proceso de vaciado. Esto se confirmó en ratas con obstrucción parcial de la uretra, en las que mirabegrón disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales sin que afectara al volumen miccional, a la presión de vaciado o al volumen de orina residual.

Efectos farmacodinámicos

Urodinámica

Betmiga a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas en varones con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y obstrucción de la salida vesical (BOO) no mostró efecto sobre los parámetros de cistometría y era seguro y bien tolerado. Los efectos de mirabegrón sobre la velocidad de flujo máximo y la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo se evaluaron en un estudio urodinámico compuesto por 200 pacientes varones con STUI y BOO. La administración de mirabegrón a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas no afectó de forma adversa

a la velocidad de flujo máximo ni a la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo. En este estudio en pacientes varones con STUI/BOO, la media ajustada (SE) en el volumen residual postmiccional (ml) varió desde el inicio hasta el final del tratamiento: 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) para el placebo y los grupos de tratamiento de mirabegrón 50 mg y 100 mg.

Efecto sobre el intervalo QT

Betmiga a dosis de 50 mg o 100 mg no tenía efecto sobre el intervalo QT corregido individualmente en función de la frecuencia cardíaca (intervalo QTcI) cuando se evaluaba por sexos o como grupo completo.

En un estudio completo QT (TQT) (n=164 varones sanos y n=153 mujeres sanas con una edad media de 33 años) se evaluó el efecto de la administración repetida de mirabegrón por vía oral a la dosis indicada (50 mg una vez al día) y a dos dosis supraterapéuticas (100 y 200 mg una vez al día) sobre el intervalo QTcI. Las dosis supraterapéuticas representan aproximadamente 2,6 y 6,5 veces la exposición de la dosis terapéutica, respectivamente. Se usó como control positivo una dosis única de 400 mg de moxifloxacino. Cada nivel de dosis de mirabegrón y moxifloxacino se evaluó en grupos de tratamiento independientes incluido el control placebo (diseño cruzado paralelo). Tanto en los varones como en las mujeres que recibieron 50 mg y 100 mg de mirabegrón, el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral no excedía de 10 ms en ninguno de los puntos temporales para la diferencia media de tiempo equivalente más larga con respecto al placebo en el intervalo QTcI. En mujeres a las que se administró mirabegrón a dosis de 50 mg, la diferencia media con respecto al placebo en el intervalo QTcI a las 5 horas después de la dosis fue de 3,67 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 5,72 ms). En los varones, la diferencia fue de 2,89 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 4,90 ms). A una dosis de mirabegrón de 200 mg, el intervalo QTcI no excedía de 10 ms en ningún punto temporal en los varones, mientras que en las mujeres el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral excedía de 10 ms entre las 0,5 y las 6 horas, con una diferencia máxima con respecto al placebo a las 5 horas donde el efecto medio fue de 10,42 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 13,44 ms). Los resultados de QTcF y QTcIf coincidían con los de QTcI.

En este estudio TQT, mirabegrón aumentaba la frecuencia cardíaca en el ECG de forma dependiente de la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 50 mg a 200 mg examinado. La diferencia media máxima con respecto al placebo en la frecuencia cardíaca oscilaba de 6,7 lpm con 50 mg de mirabegrón hasta 17,3 lpm con 200 mg de mirabegrón en sujetos sanos.

Efectos sobre la frecuencia del pulso y la presión arterial en pacientes con VH

En los pacientes con VH (media de edad de 59 años) pertenecientes a tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración que recibieron Betmiga 50 mg una vez al día, se observó un aumento en la diferencia media con respecto al placebo de aproximadamente 1 lpm en la frecuencia del pulso y de aproximadamente 1 mm Hg o menos en la presión arterial sistólica/presión arterial diastólica (PAS/PAD). Los cambios en la frecuencia del pulso y en la presión arterial son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Efecto sobre la presión intraocular (PIO)

Dosis de 100 mg de mirabegrón una vez al día no aumentaban la PIO en sujetos sanos tras 56 días de tratamiento. En un estudio en fase 1 en el que se evaluó el efecto de Betmiga sobre la PIO usando la tonometría de aplanación de Goldmann en 310 sujetos sanos, una dosis de 100 mg de mirabegrón no era inferior al placebo para la variable principal de la diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el inicio del estudio al día 56 en la PIO media por sujeto; el límite superior del IC del 95% bilateral para la diferencia entre tratamientos entre 100 mg de mirabegrón y placebo era de 0,3 mm Hg.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Betmiga se evaluó en tres estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados fase 3 de 12 semanas de duración para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia y frecuencia con o sin incontinencia. Se incluyeron pacientes mujeres (72%) y varones (28%) con una media de edad de 59 años (intervalo de 18 a 95 años). La población del estudio estaba compuesta por

aproximadamente el 48% de pacientes no tratados previamente con antimuscarínicos y aproximadamente el 52% de pacientes tratados previamente con medicamentos antimuscarínicos. En un estudio, 495 pacientes recibieron un control activo (tolterodina de liberación prolongada).

Las variables co-primarias de eficacia fueron (1) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas y (2) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de micciones en 24 horas basado en un diario miccional de 3 días. Mirabegrón mostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo tanto para las variables co-primarias como para las secundarias (ver tablas 2 y 3).

Tabla 2: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para estudios agrupados

Parámetro	Estudios agrupados (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg
Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria)		
n	878	862
Media basal	2,73	2,71
Cambio medio respecto al basal†	-1,10	-1,49
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
valor de <i>p</i>	--	< 0,001#
Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria)		
n	1.328	1.324
Media basal	11,58	11,70
Cambio medio respecto al basal†	-1,20	-1,75
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
valor de <i>p</i>	--	< 0,001#
Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario)		
n	1.328	1.322
Media basal	159,2	159,0
Cambio medio respecto al basal†	9,4	21,4
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	11,9 (8,3, 15,5)
valor de <i>p</i>	--	< 0,001#
Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario)		
n	1.325	1.323
Media basal	2,39	2,42
Cambio medio respecto al basal†	-0,15	-0,26
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
valor de <i>p</i>	--	< 0,001#
Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario)		
n	858	834
Media basal	2,42	2,42
Cambio medio respecto al basal†	-0,98	-1,38
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
valor de <i>p</i>	--	< 0,001#
Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario)		
n	1.324	1.320
Media basal	5,61	5,80
Cambio medio respecto al basal†	-1,29	-1,93
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
valor de <i>p</i>	--	< 0,001#
Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario)		
n	1.195	1.189
Media basal	4,87	4,82
Cambio medio respecto al basal†	1,25	2,01
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	0,76 (0,52, 1,01)
valor de <i>p</i>	--	< 0,001*

Los estudios agrupados estaban constituidos por los estudios 046 (Europa/Australia), 047 (Norteamérica [NA]) y 074 (Europa/NA).

† Media de mínimos cuadrados ajustada por valor basal, sexo y estudio.

* Superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo al nivel de 0,05 sin ajuste de multiplicidad.

Superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo a nivel 0,05 con ajuste por multiplicidad.

FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio doble ciego y de los que se disponía de un diario miccional basal y al menos un diario miccional post-basal con una medición de la micción.

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos un episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

IC: Intervalo de confianza

Tabla 3: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para los estudios 046, 047 y 074

Parámetro	Estudio 046			Estudio 047		Estudio 074	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg
Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Media basal	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Cambio medio respecto al basal†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0,72,-0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66,-0,03)	--	(-0,76,-0,08)
valor de <i>p</i>	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Media basal	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Cambio medio respecto al basal†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0,90,-0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98,-0,24)	--	(-0,76,-0,08)
valor de <i>p</i>	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Media basal	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Cambio medio respecto al basal†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Diferencia	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4

Parámetro	Estudio 046			Estudio 047		Estudio 074	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg
media respecto al placebo†							
Intervalo de confianza del 95%	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
valor de <i>p</i>	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Media basal	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Cambio medio respecto al basal†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0,17,-0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18,-0,04)	--	(-0,22,-0,06)
valor de <i>p</i>	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Media basal	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Cambio medio respecto al basal†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0,65,-0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72,-0,15)	--	(-0,69,-0,08)
valor de <i>p</i>	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Media basal	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Cambio medio respecto al basal†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Diferencia media	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59

Parámetro	Estudio 046			Estudio 047		Estudio 074	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg
respecto al placebo†							
Intervalo de confianza del 95%	--	(-1,02,-0,18)	(-0,84,-0,00)	--	(-1,20,-0,30)	--	(-1,01,-0,16)
valor de <i>p</i>	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Media basal	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Cambio medio respecto al basal†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Diferencia media respecto al placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Intervalo de confianza del 95%	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
valor de <i>p</i>	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Media de mínimos cuadrados ajustada por valor basal, sexo, y región geográfica.

* Superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 sin ajuste de multiplicidad.

Superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 con ajuste de multiplicidad.

‡ No superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 con ajuste de multiplicidad.

FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio doble ciego y de los que se disponía de un diario miccional basal y al menos un diario miccional post-basal con una medición de la micción.

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos un episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

Betmiga 50 mg una vez al día era eficaz en la primera medida de la semana 4 y la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. En un estudio a largo plazo comparativo directo y aleatorizado se demostró que la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 1 año.

Mejora subjetiva en las mediciones de la calidad de vida relacionadas con la salud

En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración el tratamiento de los síntomas de VH con mirabegrón una vez al día, se dio como resultado una mejora estadísticamente significativa con respecto al placebo en las siguientes medidas de calidad de vida relacionada con la salud: satisfacción con el tratamiento y molestia de los síntomas.

Eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo con antimuscarínicos para la VH

Se demostró la eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo antimuscarínico para la VH. Además, mirabegrón mostró eficacia en pacientes que previamente interrumpieron el tratamiento para la VH con antimuscarínicos debido a un efecto insuficiente (ver Tabla 4).

Tabla 4: Variables co-primarias de eficacia para pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos

Parámetro	Estudios agrupados (046, 047, 074)		Estudio 046		
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg
Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos					
Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Media basal	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Cambio medio respecto al basal†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Número medio de micciones en 24 horas (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Media basal	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Cambio medio respecto al basal†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Intervalo de confianza del 95%	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos que abandonan el tratamiento debido un efecto insuficiente					
Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Media basal	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Cambio medio respecto al basal†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Intervalo de confianza del 95%	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Número medio de micciones en 24 horas (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Media basal	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Cambio medio respecto al basal†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Los estudios agrupados estaban constituidos por los estudios 046 (Europa/Australia), 047 (Norteamérica [NA]) y 074 (Europa/NA).

† Media de mínimos cuadrados ajustada por valor inicial, sexo, estudio, subgrupo y subgrupo de interacción de tratamiento para los estudios agrupados y media de mínimos cuadrados ajustada por valor inicial, sexo, región geográfica, subgrupo y subgrupo de interacción de tratamiento para el estudio 046.

FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio doble ciego y de los que se disponía de un diario miccional basal y al menos un diario miccional pos-basal con una medición de la micción.

FAS-I: subpoblación de FAS que también tenía al menos un episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Betmiga en uno o más grupos de la población pediátrica en "Tratamiento de la vejiga hiperactiva idiopática" y "Tratamiento de hiperactividad neurógena del detrusor" (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de mirabegrón en voluntarios sanos, el fármaco se absorbe hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) entre las 3 y las 4 horas. La biodisponibilidad absoluta aumentaba del 29% a dosis de 25 mg al 35% a dosis de 50 mg. La $C_{máx}$ media y el AUC media aumentaban proporcionalmente más que la dosis en todo el intervalo de dosis. En la población general de varones y mujeres un aumento de 2 veces en la dosis, de 50 mg a 100 mg de mirabegrón, aumentaba la $C_{máx}$ y el AUC_{tau} aproximadamente 2,9 y 2,6 veces, respectivamente, mientras que un aumento de 4 veces en la dosis, de 50 mg a 200 mg de mirabegrón, aumentaba la $C_{máx}$ y el AUC_{tau} aproximadamente 8,4 y 6,5 veces. Las concentraciones en estado estacionario se consiguen en los 7 días siguientes a la administración de mirabegrón una vez al día. Después de una administración diaria, la exposición en plasma de mirabegrón en estado estacionario es aproximadamente el doble que la observada tras una dosis única.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

La administración conjunta de un comprimido de 50 mg con una comida con alto contenido en grasa reducía la $C_{máx}$ y el AUC de mirabegrón el 45% y el 17%, respectivamente. Una comida con bajo contenido en grasas disminuía la $C_{máx}$ y el AUC de mirabegrón el 75% y el 51%, respectivamente. En los estudios en fase 3 se administró mirabegrón con o sin alimentos y se demostró tanto la seguridad como la eficacia. Por tanto, mirabegrón puede tomarse con o sin alimentos a la dosis recomendada.

Distribución

Mirabegrón se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{dss}) es aproximadamente de 1.670 l. Mirabegrón se une (aproximadamente el 71%) a proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa 1 glicoproteína ácida. Mirabegrón se distribuye entre los eritrocitos. La concentración en eritrocitos *in vitro* de ¹⁴C-mirabegrón era aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.

Biotransformación

Mirabegrón se metaboliza a través de múltiples vías que implican dealquilación, oxidación, glucuronidación (directa) e hidrólisis de amidas. Mirabegrón es el principal componente en circulación tras la administración de una única dosis de ¹⁴C-mirabegrón. Se observaron dos metabolitos principales en el plasma humano; ambos son glucurónidos en fase 2 que representan el 16% y el 11% de la exposición total. Estos metabolitos no son farmacológicamente activos.

En base a los estudios *in vitro*, mirabegrón es poco probable que inhiba el metabolismo de los medicamento administrados de manera conjunta que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1, porque mirabegrón no inhibía la actividad de estas enzimas a concentraciones clínicamente relevantes. Mirabegrón no indujo al CYP1A2 ni al CYP3A.

Se prevé que mirabegrón no provoque una inhibición clínicamente relevante del transporte mediado por el OCT.

Aunque los estudios *in vitro* sugieren la participación de CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo oxidativo de mirabegrón, los resultados *in vivo* indican que estas isoenzimas tienen una función limitada en la eliminación total. Los estudios *in vitro* y *ex vivo* han mostrado la implicación de la butirilcolinesterasa, la UGT y, posiblemente, la alcohol deshidrogenasa (ADH) en el metabolismo de mirabegrón, además de CYP3A4 y CYP2D6.

Polimorfismo del CYP2D6

En sujetos sanos que genotípicamente son metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6 (utilizados como sustitutos para la inhibición de CYP2D6), la media de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC_{inf} de una única dosis de 160 mg de una formulación IR de mirabegrón eran el 14% y el 19% más altos que en aquellos que metabolizan el fármaco rápidamente, lo que indica que el polimorfismo genético de CYP2D6 tiene un impacto mínimo sobre la media de la exposición en plasma a mirabegrón. No se prevé la interacción de mirabegrón con inhibidores conocidos de CYP2D6, por lo que no se ha estudiado esta posibilidad. No es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se administra con inhibidores de CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6.

Eliminación

El aclaramiento corporal total (CL_{tot}) del plasma es aproximadamente de 57 l/h. La semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es aproximadamente de 50 horas. El aclaramiento renal (CL_{R}) es aproximadamente de 13 l/h, que se corresponde con prácticamente el 25% del CL_{tot} . La eliminación renal de mirabegrón se produce principalmente a través de la secreción tubular activa junto con la filtración glomerular. La excreción en orina de mirabegrón inalterado es dosis-dependiente y oscila desde aproximadamente el 6,0% tras una dosis diaria de 25 mg al 12,2% si la dosis diaria es de 100 mg. Tras la administración de 160 mg de ^{14}C -mirabegrón a voluntarios sanos, aproximadamente el 55% del marcaje radiactivo se recuperó en la orina y el 34% en las heces. El mirabegrón inalterado representa el 45% de la radiactividad en la orina, lo que indica la presencia de metabolitos. El mirabegrón inalterado representa la mayoría de la radiactividad fecal.

Edad

La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de mirabegrón y sus metabolitos después de dosis múltiples orales en voluntarios ancianos (≥ 65 años) eran similares a los de voluntarios jóvenes (18 a 45 años).

Sexo

La $C_{\text{máx}}$ y el AUC son aproximadamente del 40% al 50% más altos en mujeres que en varones. Las diferencias entre sexos en la $C_{\text{máx}}$ y el AUC se atribuyen a diferencias en el peso corporal y en la biodisponibilidad.

Raza

La farmacocinética de mirabegrón no está influenciada por la raza.

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 100 mg de Betmiga a voluntarios con insuficiencia renal leve (TFGe- MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²), la media de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC de mirabegrón aumentaron el 6% y el 31% con respecto a voluntarios con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal moderada (TFGe-MDRD de 30 a 59 ml/min/1,73 m²), la $C_{\text{máx}}$ y el AUC aumentaron el 23% y el 66%, respectivamente. En voluntarios con insuficiencia renal grave (TFGe-MDRD de 15 a 29 ml/min/1,73 m²), los valores medios de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC eran el 92% y el 118% más altos. Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis).

Insuficiencia hepática

Tras la administración de una única dosis de 100 mg de Betmiga en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de mirabegrón habían aumentado el 9% y el 19% con respecto a voluntarios con una función hepática normal. En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC eran el 175% y el 65% más altos. Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos se han identificado órganos diana de toxicidad que coinciden con las observaciones clínicas. Se observaron en ratas aumentos transitorios en las enzimas hepáticas y cambios en los hepatocitos (necrosis y disminución en las partículas de glucógeno). También se observó un aumento de la frecuencia cardíaca en ratas, conejos, perros y monos. Los estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad no han mostrado potencial genotóxico o carcinogénico *in vivo*.

No se observaron efectos sobre la fertilidad a dosis subletales (dosis equivalente en humanos fueron 19 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Las principales conclusiones de los estudios de desarrollo embrionario en conejo incluían malformación del corazón (aorta dilatada, cardiomegalia) a las exposiciones sistémicas de 36 veces superiores a las observadas a la DMRH. Además, se observaron malformaciones del pulmón (ausencia del lóbulo accesorio del pulmón) y aumento de la pérdida post-implementación en el conejo a las exposiciones sistémicas 14 veces superiores a las observadas a la DMRH, mientras que se notificaron efectos reversibles en osificación (costillas onduladas, osificación tardía, disminución del número de esternebras osificadas, metacarpos o metatarsos) a exposiciones sistémicas 22 veces superiores a las observadas a la DMRH. La toxicidad embrionaria observada ocurrió a dosis asociadas con la toxicidad materna. Las malformaciones cardiovasculares observadas en el conejo mostraron ser mediadas vía activación del receptor beta 1 adrenérgico.

Los estudios farmacocinéticos realizados con mirabegrón marcado con radioactividad han mostrado que el compuesto original y/o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas a niveles que son aproximadamente 1,7 veces superior a los niveles plasmáticos 4 horas después de la administración (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Macrogol 8.000 y 2.000.000

Hidroxipropilcelulosa

Butilhidroxitolueno

Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada

Hipromelosa 2910,6 mPa s

Macrogol 8.000

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada

Hipromelosa 2910, 6 mPa s

Macrogol 8.000

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

Periodo de validez después de la primera apertura del frasco: 6 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres Alu-Alu en cajas que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 200 comprimidos.
Frascos de HDPE con cierre de seguridad de polipropileno (PP) y gel de sílice desecante que contienen 90 comprimidos. Cada caja contiene un frasco.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/809/001 – 018

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2012

Fecha de la última renovación: 18/septiembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

{DD/MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de mirabegrón

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos de liberación prolongada
20 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
50 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada
200 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar el comprimido entero. No triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/809/001 10 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/002 20 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/003 30 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/004 60 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/005 90 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/006 200 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/015 50 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/016 100 comprimidos de liberación prolongada

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de mirabegrón

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos de liberación prolongada
20 comprimidos de liberación prolongada
30 comprimidos de liberación prolongada
50 comprimidos de liberación prolongada
60 comprimidos de liberación prolongada
90 comprimidos de liberación prolongada
100 comprimidos de liberación prolongada
200 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar el comprimido entero. No triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/809/008 10 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/009 20 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/010 30 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/011 60 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/012 90 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/013 200 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/017 50 comprimidos de liberación prolongada
EU/1/12/809/018 100 comprimidos de liberación prolongada

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN:

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de mirabegrón

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar el comprimido entero. No triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Utilizar dentro de los 6 meses después de la apertura del frasco

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/809/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA PARA FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de mirabegrón

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar el comprimido entero. No triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Utilizar dentro de los 6 meses después de la apertura del frasco

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/809/014

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC: {número}
SN: {número}
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de mirabegrón

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar el comprimido entero. No triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP
Utilizar dentro de los 6 meses después de la apertura del frasco

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/809/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de mirabegrón

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

90 comprimidos de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tragar el comprimido entero. No triturar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP
Utilizar dentro de los 6 meses después de la apertura del frasco

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/809/014

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada **Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada** mirabegrón

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Betmiga y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Betmiga
3. Cómo tomar Betmiga
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Betmiga
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Betmiga y para qué se utiliza

Betmiga contiene el principio activo mirabegrón. Es un medicamento que relaja el músculo liso de la vejiga (denominado agonista de los receptores beta 3 adrenérgicos), que reduce los síntomas asociados a la vejiga hiperactiva.

Betmiga se utiliza para tratar los síntomas de vejiga hiperactiva en adultos que:

- repentinamente necesitan vaciar su vejiga (denominado urgencia)
- tienen que vaciar su vejiga más a menudo de lo normal (denominado aumento de la frecuencia urinaria)
- son incapaces de controlarse cuando su vejiga está llena (denominado incontinencia de urgencia)

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Betmiga

No tome Betmiga:

- si es alérgico al mirabegrón o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene presión arterial muy alta no controlada.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Betmiga:

- si tiene problemas al vaciar su vejiga o tiene un chorro débil de orina o si toma otros medicamentos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva como medicamentos anticolinérgicos.
- si tiene problemas de riñón o de hígado. Puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis o puede decirle que no tome Betmiga, especialmente si está tomando otros medicamentos tales como itraconazol, ketoconazol (infecciones por hongos), ritonavir (VIH/SIDA) o claritromicina (infecciones bacterianas). Informe a su médico sobre los medicamentos que toma.
- si tiene una anomalía conocida en el ECG (estudio del corazón) como prolongación del intervalo QT o está tomando cualquier medicamento conocido por causar dicha anomalía tales como

- medicamentos utilizados para las alteraciones del ritmo cardíaco como por ejemplo quinidina, sotalol, procainamida, ibutilida, flecainida, dofetilida y amiodarona;
- medicamentos utilizados para la rinitis alérgica;
- medicamentos antipsicóticos (medicamentos para enfermedades mentales) como por ejemplo tioridazina, mesoridazina, haloperidol y clorpromazina;
- agentes antiinfecciosos como por ejemplo pentamidina, moxifloxacino, eritromicina y claritromicina.

Mirabegrón puede hacer que su presión arterial aumente o que su presión arterial empeore si tiene antecedentes de presión arterial alta. Se recomienda que su médico compruebe su presión arterial mientras está tomando Mirabegrón.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años debido a que la seguridad y eficacia de Betmiga en este grupo de edad no ha sido establecida.

Otros medicamentos y Betmiga

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Betmiga puede afectar al modo en cómo funcionan otros medicamentos, al igual que otros medicamentos pueden afectar a cómo funciona este medicamento.

- Informe a su médico si usted utiliza tioridazina (un medicamento para enfermedades mentales), propafenona o flecainida (medicamentos para anomalías del ritmo cardíaco), imipramina o desipramina (medicamentos utilizados para la depresión). Estos medicamentos específicos pueden requerir que su médico ajuste la dosis.
- Informe a su médico si usted utiliza digoxina, (un medicamento para la insuficiencia cardíaca o en caso de anomalías del ritmo cardíaco). Su médico medirá los niveles en sangre de este medicamento. Si el nivel en sangre está fuera del intervalo permitido, su médico ajustará la dosis de digoxina.
- Informe a su médico si usted utiliza dabigatran etexilato (un medicamento que se utiliza para reducir el riesgo de obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre en pacientes adultos con latido anormal del corazón (fibrilación auricular) y factores de riesgo adicionales). Puede que su médico tenga que ajustar la dosis de este medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, no debería de tomar Betmiga.

Si está en período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Es probable que este medicamento pase a la leche materna. Usted junto con su médico deberán decidir si tomar Betmiga o dar el pecho. Nunca haga ambas cosas.

Conducción y uso de máquinas

No existe información que sugiera que este medicamento afecta a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Betmiga

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido de 50 mg por vía oral una vez al día. Si tiene problemas renales o hepáticos, puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis a un comprimido de

25 mg por vía oral una vez al día. Debe tomar este medicamento con líquido y tragar el comprimido entero. No machaque ni mastique el comprimido. Betmiga puede tomarse con o sin alimentos.

Si toma más Betmiga del que debe

Si toma más comprimidos de los que se le indicó, o si alguna persona toma sus comprimidos de forma accidental, solicite inmediatamente asesoramiento a su médico, farmacéutico u hospital.

Entre los síntomas de sobredosis pueden incluirse un latido cardíaco enérgico, un aumento de la frecuencia del pulso y un aumento de la presión arterial.

Si olvidó tomar Betmiga

Si olvidó tomar su medicamento, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde. Si quedan menos de 6 horas para la siguiente dosis programada, omita la dosis y continúe tomando el medicamento a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida varias dosis, consulte a su médico y siga sus recomendaciones.

Si interrumpe el tratamiento con Betmiga

No interrumpa el tratamiento con Betmiga antes de tiempo si no observa un efecto inmediato. Puede que su vejiga necesite un tiempo para adaptarse. Debe seguir tomando sus comprimidos. No deje de tomarlos cuando mejore el estado de su vejiga. La interrupción del tratamiento puede dar lugar a la recurrencia de los síntomas de vejiga hiperactiva.

No deje de tomar Betmiga sin consultar primero con su médico, ya que puede que reaparezcan los síntomas de vejiga hiperactiva.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Entre los efectos adversos más graves puede incluirse latido cardíaco irregular (fibrilación auricular). Este es un efecto adverso poco frecuente (puede afectar a 1 de cada 100 personas), pero si este efecto adverso aparece, deje inmediatamente de tomar el medicamento y busque asesoramiento médico urgente.

Consulte con su médico si aparece dolor de cabeza, especialmente de forma repentina, tipo migraña (palpitaciones). Pueden ser signos de una presión arterial muy elevada.

Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia)
- Infección de las estructuras que conducen la orina (infecciones de las vías urinarias)
- Náuseas
- Estreñimiento
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Mareo

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Infección de vejiga (cistitis)

- Sensación de los latidos del corazón (palpitaciones)
- Infección vaginal
- Indigestión (dispepsia)
- Infección de estómago (gastritis)
- Hinchazón de las articulaciones
- Picor en la vulva o en la vagina (prurito vulvovaginal)
- Aumento de la presión arterial
- Aumento de las enzimas hepáticas (GGT, AST y ALT)
- Picor, erupción o habones (urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular, prurito)

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Hinchazón de los párpados (edema de párpados)
- Hinchazón de los labios (edema de labios)
- Hinchazón de las capas más internas de la piel causada por acumulación de líquido, que puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluidos la cara, la lengua o la garganta y que puede causar dificultad para respirar (angioedema)
- Manchas pequeñas de color púrpura sobre la piel (púrpura)
- Inflamación de vasos sanguíneos pequeños que afecta principalmente a la piel (vasculitis leucocitoclástica)
- Incapacidad para vaciar completamente la vejiga (retención urinaria)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Crisis hipertensiva

Efectos adversos de frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Insomnio
- Confusión

Betmiga puede aumentar la posibilidad de no poder vaciar su vejiga si tiene una obstrucción de la salida de la vejiga o si está tomando otros medicamentos para tratar la vejiga hiperactiva. Informe a su médico inmediatamente si no puede vaciar su vejiga.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Betmiga

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, blíster o frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Después de abrir el frasco por primera vez, los comprimidos pueden conservarse durante 6 meses.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Betmiga

- El principio activo es mirabegrón.
Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada
Cada comprimido contiene 25 mg de mirabegrón.
Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada
Cada comprimido contiene 50 mg de mirabegrón.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: macrogales, hidroxipropilcelulosa, butilhidroxitolueno, estearato de magnesio
Recubrimiento: hipromelosa, macrogol, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) (sólo comprimidos de 25 mg).

Aspecto del producto y contenido del envase

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada recubiertos con película son comprimidos recubiertos de color marrón, forma ovalada, marcados con el logotipo de la compañía y «325» en el mismo lado.

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada recubiertos con película son comprimidos recubiertos de color amarillo, forma ovalada, marcados con el logotipo de la compañía y «355» en el mismo lado.

Betmiga está disponible en envases tipo blíster de aluminio-aluminio que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 200 comprimidos y en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con desecante de gel de sílice y tapones de cierre a prueba de niños que contienen 90 comprimidos.

Puede que solamente se comercialicen algunos tamaños de envase en su país. Puede que el frasco no esté disponible en su país.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Bicodex 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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Bicodex SIA
Tel: +371 67 619365

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 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

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para mirabegrón, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) ha revisado los casos acumulados de estado confusional usando el HLGTT Delirios (incluyendo confusión). De los 138 casos identificados, ninguno fue considerado como un caso índice por el TAC y solo 55 casos fueron clasificados como informativos. De estos casos informativos, sólo 14 fueron descritos en detalle ya que son considerados casos informativos positivos. De estos casos, en 9 pacientes los síntomas de confusión comenzaron dentro de la semana siguiente al inicio con mirabegrón y todos ellos tuvieron una respuesta positiva a la retirada del medicamento. Se recuperaron en poco tiempo después de la interrupción de mirabegrón. También hubo un caso que confirma la reanudación de los síntomas después de comenzar con mirabegrón tres veces. Además, entre los casos considerados por el TAC como casos sospechosos identificados también hay un caso de confusión agravada 2 días después de iniciar con mirabegrón y en la historia clínica ocurrió un episodio similar 2 meses antes de notificar el inicio con mirabegrón.

De manera acumulada y, de acuerdo con las tablas resumen, el trastorno psiquiátrico grave notificado más frecuentemente fue el estado confusional (37 notificaciones graves, 18.5% de los trastornos psiquiátricos graves notificados).

En resumen, a pesar de que la mayoría de los pacientes tenían condiciones médicas preexistentes o tratamientos concomitantes que pueden causar estado confusional, hay algunos casos con una estrecha relación temporal entre la aparición de los síntomas y una respuesta positiva a la retirada del medicamento y dos casos con reanudación de los síntomas (uno confirmado y otro sospechado). La mayoría de los pacientes son pacientes de edad avanzada según la información incluida en los EVDA, pero también hay pacientes que no son de edad avanzada. Además, el uso de mirabegrón en pacientes de edad avanzada es alto de acuerdo con los datos de exposición post-comercialización presentados en el IPS.

Por lo tanto, después de revisar todos los datos, el estado confusional se debe incluir con frecuencia no conocida en la sección 4.8 de la Ficha Técnica.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para mirabegrón, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) mirabegrón no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.