

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat conține mirabegron 25 mg.

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

Fiecare comprimat conține mirabegron 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu eliberare prelungită.

Betmiga 25 mg comprimate

Comprimate ovale, de culoare maronie, inscripționate pe aceeași parte cu sigla companiei și “325”.

Betmiga 50 mg comprimate

Comprimate ovale, de culoare galbenă, inscripționate pe aceeași parte cu sigla companiei și “355”.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al imperiozității micționale, al frecvenței micționale crescute și/sau al incontinenței prin imperiozitate micțională care pot surveni la pacienții adulți cu sindrom de vezică hiperactivă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți (inclusiv pacienți vârstnici)

Doza recomandată este de 50 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Betmiga nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (RFG < 15 ml/minut/1,73 m² sau pacienți care necesită hemodializă) sau insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și, astfel, nu este recomandată pentru utilizare la aceste grupe de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

În următorul tabel este prezentată doza zilnică recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică în absența sau prezența tratamentului cu inhibitori potenți ai izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Tabelul 1: Dozele zilnice recomandate pentru pacienții cu insuficiență renală sau hepatică în absența și prezența inhibitorilor potenți de CYP3A

		Inhibitori potenți ai CYP3A ⁽³⁾	
		Fără inhibitor	Cu inhibitor
Insuficiență renală ⁽¹⁾	Ușoară	50 mg	25 mg
	Moderată	50 mg	25 mg
	Severă	25 mg	Nu se recomandă
Insuficiență hepatică ⁽²⁾	Ușoară	50 mg	25 mg
	Moderată	25 mg	Nu se recomandă

1. Ușoară: RFG: 60 – 89 ml/minut și 1,73 m²; moderată: RFG: 30 – 59 ml/minut și 1,73 m²; severă: RFG: 15 – 29 ml/minut și 1,73 m².
2. Ușoară: clasa A Child-Pugh; Moderată: clasa B Child-Pugh.
3. Inhibitori potenți ai CYP3A. Vezi pct. 4.5

Sexul

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea mirabegron la copii și adolescenți cu vârstă mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite.

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele se administrează cu lichide, se înghit întregi și nu trebuie mestecate, fragmentate sau zdrobite. Se poate administra cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipertensiune arterială severă necontrolată definită ca tensiune arterială sistolică ≥ 180 mm Hg și/sau tensiune arterială diastolică ≥ 110 mm Hg.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Betmiga nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (RFG < 15 ml/minut și 1,73 m² sau pacienți care necesită hemodializă) și de aceea nu este recomandată pentru utilizare la aceste grupe de pacienți. Există date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG de 15-29 ml/minut și 1,73 m²); pe baza rezultatelor unui studiu de farmacocinetică (vezi pct. 5.2), la acest grup de pacienți se recomandă scăderea dozei la 25 de mg. La pacienții cu insuficiență renală severă (RFG de 15 – 29 ml/minut și 1,73 m²) nu se recomandă utilizarea concomitentă a acestui medicament cu inhibitori potenți de izoenzime CYP3A (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Betmiga nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) și de aceea nu este recomandată pentru utilizare la această grup de pacienți. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) nu este recomandată utilizarea concomitentă a acestui medicament și inhibitori potenți de izoenzime CYP3A (vezi pct. 4.5).

Hipertensiune arterială

Mirabegron poate crește tensiunea arterială. Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul și, periodic, în timpul tratamentului cu mirabegron, în special la pacienții cu hipertensiune arterială.

Există date limitate la pacienții cu hipertensiune arterială stadiul II (tensiunea arterială sistolică ≥ 160 mm Hg sau tensiunea arterială diastolică ≥ 100 mm Hg).

Pacienți cu interval QT prelungit congenital sau dobândit

La dozele terapeutice administrate în studiile clinice, Betmiga nu a determinat o prelungire a intervalului QT relevantă clinic (vezi pct. 5.1). Având în vedere că pacienții cu antecedente cunoscute de prelungire a intervalului QT sau cei cărora li se administrează medicamente despre care se știe că prelungesc intervalul QT nu au fost incluși în aceste studii clinice; nu se cunoaște efectul mirabegron la acești pacienți. Se recomandă prudență atunci când se administrează mirabegron la acești pacienți.

Pacienți cu obstrucție subvezicală și pacienți în tratament cu medicamente antimuscarinice pentru sindrom de vezică hiperactivă

După punerea produsului pe piață, la pacienții în tratament cu mirabegron a fost raportată retenție urinară în cazurile cu obstrucție subvezicală și la pacienții în tratament cu medicamente antimuscarinice pentru sindrom de vezică hiperactivă. Un studiu clinic controlat, de evaluare a siguranței la pacienții cu obstrucție subvezicală, nu a demonstrat creșterea retenției urinare la pacienții în tratament cu Betmiga; totuși, Betmiga trebuie administrat cu precauție la pacienții cu obstrucție subvezicală semnificativă. Betmiga trebuie administrat cu precauție și la pacienții cu medicație antimuscarinică pentru tratamentul sindromului de vezică urinară hiperactivă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații obținute la utilizarea *in vitro*

Transportul și metabolizarea mirabegron se realizează pe căi multiple. Mirabegron este substrat pentru citocromul P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterază, uridindifosfo-glucuronozil-transferază (UGT), transportorul glicoproteină-P (P-gp) de eflux și transportorii de influx de tip caP1Oni organici (OCT) OCT1, OCT2 și OCT3. Studiile asupra mirabegron în care s-au folosit microzomi hepatici umani și enzime CYP recombinante umane au arătat că mirabegron este un inhibitor moderat și dependent de timp al CYP2D6 și un inhibitor slab al CYP3A. La concentrații mari, mirabegron inhibă transportul medicamentelor mediat de P-gp.

Informații obținute la utilizarea *in vivo*

Interacțiuni medicamentoase

Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii mirabegron și efectul mirabegron asupra farmacocineticii altor medicamente au fost evaluate în studii în care au fost utilizate doze unice și multiple. Majoritatea interacțiunilor medicamentoase au fost studiate utilizând o doză de 100 mg de mirabegron administrată sub forma unor comprimate administrate oral cu rată de absorbție controlată (OCAS - *oral controlled absorption system*). Studiile de interacțiune între mirabegron și metoprolol și mirabegron și metformin au utilizat mirabegron cu eliberare imediată (IR) 160 mg.

Nu sunt așteptate interacțiuni medicamentoase relevante din punct de vedere clinic între mirabegron și medicamentele care inhibă, induc sau sunt un substrat pentru una dintre izoenzimele CYP sau transportori, cu excepția efectului inhibitor al mirabegron asupra metabolismului substraturilor CYP2D6.

Efectul inhibitorilor enzimatici

Expunerea la mirabegron (ASC) a crescut de 1,8 ori la voluntarii sănătoși în prezența ketoconazolului, un inhibitor puternic al CYP3A/P-gp. Atunci când Betmiga se administrează concomitent cu inhibitorii CYP3A și/sau P-gp nu este necesară ajustarea dozelor. Totuși, la pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată (RFG de 30 – 89 ml/minut și 1,73 m²) sau insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) în cazul administrării concomitente a inhibitorilor potenți de CYP3A, precum itraconazol, ketoconazol, ritonavir și claritromicină, doza recomandată este de 25 mg o dată pe zi cu sau fără alimente (vezi pct. 4.2). Nu este recomandată administrarea Betmiga la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG de 15 – 29 ml/minut și 1,73 m²) sau la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) cărora li se administrează concomitent inhibitori potenți de CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Efectul inductorilor enzimatici

Substanțele inductoare ale CYP3A sau P-gp scad concentrația plasmatică a mirabegron. Nu este necesară ajustarea dozelor de mirabegron atunci când se administrează concomitent cu rifampicină sau alți inductori ai CYP3A sau P-gp la doze terapeutice.

Polimorfismul CYP2D6

Polimorfismul genetic al CYP2D6 are un impact minim asupra expunerii plasmatice medii la mirabegron (vezi pct. 5.2). Nu se aticipează și nu s-a studiat interacțiunea dintre mirabegron și inhibitorii cunoscuți de CYP2D6. Nu este necesară nicio ajustare de doză pentru mirabegron atunci când se administrează împreună cu inhibitori ai CYP2D6 sau la pacienții care metabolizează slab CYP2D6.

Efectul mirabegron asupra substraturilor CYP2D6

La voluntarii sănătoși, potența inhibitorie pe care mirabegron o are față de CYP2D6 este moderată, iar activitatea CYP2D6 se reface într-un interval de 15 zile după întreruperea administrării de mirabegron. Administrarea mai multor doze zilnice unice de mirabegron IR a fost urmată de o creștere cu 90% a C_{max} și cu 229% a ASC pentru o singură doză de metoprolol. Administrarea mai multor doze zilnice unice de mirabegron a fost urmată de o creștere cu 79% a C_{max} și cu 241% a ASC pentru o singură doză de desipramină.

Se recomandă prudență dacă mirabegron se administrează concomitent cu medicamente cu indice terapeutic îngust și care sunt metabolizate în mod semnificativ prin sistemul CYP2D6, precum tioridazina, antiaritmice din clasa 1C (de exemplu flecainidă, propafenon) și antidepressive triciclice (de exemplu imipramina, desipramina). De asemenea, se recomandă prudență dacă mirabegron este administrat concomitent cu substraturi de CYP2D6 ale căror doze sunt ajustate individual.

Efectul mirabegron asupra transportorilor

Mirabegron este un inhibitor slab al P-gp. La voluntarii sănătoși, mirabegron a determinat creșterea cu 29% și, respectiv, cu 27% a valorilor C_{max} și ASC ale digoxinei, substrat al P-gp. La pacienții la care se inițiază un tratament care implică administrarea concomitentă de Betmiga și digoxină, trebuie prescrisă inițial cea mai mică doză de digoxină. În vederea obținerii efectelor clinice dorite, pentru creșterea dozei de digoxină trebuie monitorizate și utilizate concentrațiile serice de digoxină. Potențialul de inhibare a P-gp de către mirabegron trebuie avut în vedere atunci când Betmiga este administrat concomitent cu substraturi sensibile ale P-gp, de exemplu cu dabigatran.

Alte interacțiuni

Nu au fost observate interacțiuni relevante clinic atunci când mirabegron a fost administrat concomitent cu de solifenacin, tamsulosin, warfarină, metformin sau medicamente contraceptive orale combinate care conțin etinilestradiol și levonorgestrel, în doze terapeutice. Nu este recomandată ajustarea dozei.

Creșterea expunerii la mirabegron ca urmare a interacțiunilor medicamentoase poate fi asociată cu creșteri ale frecvenței pulsului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Betmiga nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Betmiga la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Acest medicament nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Mirabegron se excretă în lapte la rozătoare și, de aceea, se anticipează prezența în laptele uman (vezi pct. 5.3). Nu s-au efectuat studii pentru evaluarea impactului mirabegron asupra formării laptelui la om, prezenței în laptele uman sau efectele asupra alăptării. Betmiga nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au evidențiat efecte determinate de tratamentul cu mirabegron asupra fertilității la animale (vezi pct. 5.3). Nu a fost stabilit efectului mirabegron asupra fertilității la om.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Betmiga nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța în administrarea Betmiga a fost evaluată la 8433 de pacienți cu vezică urinară hiperactivă, dintre care la 5648 s-a administrat cel puțin o doză de mirabegron în timpul studiilor clinice de fază II/III și 622 de pacienți la care s-a administrat Betmiga pentru cel puțin 1 an (365 de zile). În cele trei studii de fază III, cu design dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni, 88% dintre pacienți au terminat tratamentul cu acest medicament, iar 4% dintre pacienți au oprit tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de severitate ușoară spre moderată.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pentru pacienții tratați cu Betmiga 50 mg în timpul celor trei studii cu design dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni sunt tahicardia și infecțiile de tract urinar. Frecvența tahicardiei a fost de 1,2% la pacienții la care s-a administrat Betmiga 50 mg. Tahicardia a dus la întreruperea tratamentului la 0,1% dintre pacienții la care s-a administrat Betmiga 50 mg. Frecvența infecțiilor de tract urinar a fost de 2,9% la pacienții la care s-a administrat Betmiga 50 mg. Niciunul dintre pacienții la care s-a administrat Betmiga 50 mg nu a avut infecții de tract urinar care să determine întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse grave au inclus fibrilația atrială (0,2%).

Reacțiile adverse observate în timpul studiului cu durată de 1 an (studiu pe termen lung) controlat activ (antagonist muscarinic) au fost similare ca tip și severitate cu cele observate în studiile cu design dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul de mai jos arată frecvența apariției reacțiilor adverse raportate pentru mirabegron în timpul tratamentului în studiile clinice placebo controlate, cu design dublu-orb, cu durată de 12 săptămâni.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție de tract urinar	Infecție vaginală Cistită			
Tulburări psihice					Insomnie* Stare de confuzie*
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee* Amețeli*				
Tulburări oculare			Edem palpebral		
Tulburări cardiace	Tahicardie	Palpitații Fibrilație atrială			
Tulburări vasculare				Puseu de hipertensiune arterială*	
Tulburări gastro-intestinale	Greață* Constipație* Diaree*	Dispepsie Gastrită	Edem al buzelor		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie Erupecie cutanată Erupecie cutanată maculară Erupecie cutanată papulară Prurit	Vasculită leucocitoclastică Purpură Angioedem*		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Edem articular			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară*		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Prurit vulvo-vaginal			
Investigații diagnostice		Creșterea tensiunii arteriale Creșterea valorilor GGT Creșterea valorilor AST			

		Creșterea valorilor ALT			
--	--	----------------------------	--	--	--

*observat în timpul experienței de după punerea pe piață

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La voluntarii sănătoși, mirabegron a fost administrat în doze unice de până la 400 mg. La această doză, reacțiile adverse raportate au inclus palpitații (1 din 6 subiecți) și creșterea pulsului mai mult de 100 bătăi pe minut (bpm) (3 din 6 subiecți). Dozele multiple de mirabegron până la 300 mg pe zi administrate pentru 10 zile au demonstrat creșterea pulsului și a tensiunii arteriale sistolice atunci când s-au administrat la voluntarii sănătoși.

Tratamentul supradozajului trebuie să fie simptomatic și de susținere. În cazul unei supradoze, se recomandă monitorizarea pulsului, tensiunii arteriale și ECG.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, antispastice urinare, codul ATC: G04BD12.

Mecanism de acțiune

Mirabegron este un agonist potent și selectiv al receptorilor beta 3-adrenergici. Mirabegron a determinat relaxarea mușchilor netezi de la nivelul vezicii urinare la șobolani și în culturile din țesuturi umane, creșterea concentrațiilor de adenosin-monofosfat ciclic (AMPC) la nivelul țesutului vezical la șobolani și a avut un efect relaxant asupra vezicii urinare la șobolani folosiți drept modele funcționale ale vezicii urinare. Mirabegron a determinat creșterea volumului mediu evacuat la o micțiune și scăderea frecvenței contracțiilor care nu duc la golirea vezicii, fără afectarea presiunii de evacuare sau a volumului urinar rezidual la șobolani care prezentau hiperactivitate vezicală. La maimuță, mirabegron a scăzut frecvența de evacuare a vezicii urinare. Aceste rezultate indică faptul că mirabegron crește funcția de stocare (umplere) a vezicii urinare prin stimularea receptorilor beta 3-adrenergici din vezica urinară.

În timpul fazei de depozitare (umplere) a vezicii urinare, atunci când urina se acumulează în vezica urinară, predomină stimularea nervoasă simpatică. Noradrenalina este eliberată din terminațiile nervoase, determinând predominant activarea receptorilor beta-adrenergici din musculatura vezicală, și, astfel, relaxarea musculaturii netede vezicale. În timpul fazei de evacuare a urinei, vezica urinară se află predominant sub controlul sistemului nervos parasimpatic. Acetilcolina, eliberată din terminațiile nervoase de la nivelul pelvisului, stimulează receptorii colinergici M2 și M3, determinând contracția vezicală. De asemenea, activarea căii M2 inhibă creșterile de AMPc determinate de receptorii beta-3 adrenergici. Astfel, stimularea receptorilor beta 3-adrenergici nu ar trebui să interfereze cu procesul de evacuare urinară. Acest fapt s-a confirmat la șobolani cu obstrucție uretrală parțială, la care mirabegron a scăzut frecvența contracțiilor care nu duc la golirea vezicii fără să afecteze volumul de evacuare per micțiune, presiunea de evacuare sau volumul urinar rezidual.

Efecte farmacodinamice

Dinamică urinară

Betmiga în doză de 50 mg sau 100 mg administrată o dată pe zi timp de 12 săptămâni la bărbați cu simptome la nivelul tractului urinar inferior (LUTS) și obstrucție subvezicală nu a determinat niciun efect asupra parametrilor de cistometrie și a fost sigur și bine tolerat. Efectele mirabegron asupra fluxului urinar maxim și a presiunii mușchiului detrusor în condițiile de flux urinar maxim au fost evaluate în acest studiu de dinamică urinară care a inclus 200 de bărbați cu simptome de tract urinar inferior (LUTS) și obstrucție subvezicală. Administrarea de mirabegron în doze de 50 mg și 100 mg o dată pe zi timp de 12 săptămâni nu a afectat negativ fluxul urinar maxim sau presiunea mușchiului detrusor la atingerea fluxului urinar maxim. În acest studiu efectuat la bărbați cu simptome de tract urinar inferior (LUTS)/obstrucție subvezicală, modificarea medie ajustată (eroarea standard) de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a volumului rezidual post-evacuare (ml) a fost de 0,55 (10,702); 17,89 (10,190); 30,77 (10,598) pentru grupele la care s-a administrat placebo, mirabegron 50 mg și mirabegron 100 mg.

Efectul asupra intervalului QT

Betmiga în doză de 50 mg sau 100 mg nu are niciun efect asupra intervalului QT corectat individual pentru frecvența cardiacă (intervalul QTcI), atunci când este evaluat în funcție de sex sau de grupul general.

Un studiu aprofundat privind intervalul QT (studiul TQT) (n = 164 bărbați voluntari sănătoși și n = 153 femei voluntare sănătoase cu o vârstă medie de 33 de ani) a evaluat efectul asupra intervalului QTcI al administrării repetate pe cale orală a mirabegron în doza indicată (50 mg o dată pe zi) și în două doze mai mari decât cele terapeutice (100 și 200 mg o dată pe zi). Dozele mai mari reprezintă expunerea de aproximativ de 2,6 și, respectiv, 6,5 ori mai mare decât doza terapeutică. O doză unică de 400 mg de moxifloxacin a fost utilizată drept control pozitiv. Fiecare valoare a dozei de mirabegron și moxifloxacin a fost evaluată în grupe de tratament separate, fiecare incluzând un subgrup de control – placebo (design încucișat, paralel). Atât bărbaților, cât și femeilor li s-au administrat doze de 50 mg și 100 mg de mirabegron, iar limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit nu a depășit 10 msec în niciun moment pentru cea mai mare diferență medie ajustată în funcție de timp față de placebo în ceea ce privește intervalul QTcI. La femeile la care s-a administrat mirabegron în doză de 50 mg, diferența medie față de placebo în ceea ce privește intervalul QTcI la 5 ore după administrarea dozei a fost de 3,67 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 5,72 msec). La bărbați, diferența a fost de 2,89 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 4,90 msec). Pentru doza de 200 mg de mirabegron, intervalul QTcI nu a depășit 10 msec în niciun moment la bărbați, în timp ce pentru femei limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit nu a depășit 10 msec în intervalul 0,5–6 ore, cu o diferență maximă față de placebo la 5 ore, unde efectul mediu a fost de 10,42 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 13,44 msec). Rezultatele privind QTcF și QTcIf au fost concordante cu QTcI.

În acest studiu TQT, mirabegron a determinat creșterea frecvenței cardiace evaluată ECG într-un mod dependent de doză în intervalul de doze analizat, de la 50 mg la 200 mg. Diferența medie maximă față de placebo în ceea ce privește frecvența cardiacă a variat de la 6,7 bpm pentru mirabegron 50 mg până la 17,3 bpm pentru mirabegron 200 mg la subiecții sănătoși.

Efecte asupra pulsului și tensiunii arteriale la pacienții cu sindrom de vezică hiperactivă

În trei studii de fază III cu design dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni la pacienți cu sindrom de vezică hiperactivă (vârsta medie de 59 de ani) la care s-a administrat Betmiga 50 mg o dată pe zi, s-a observat o creștere cu diferența medie față de placebo de aproximativ 1 bpm pentru frecvența cardiacă și de aproximativ 1 mm Hg sau mai puțin pentru tensiunea arterială sistolică/diastolică (TAS/TAD). Modificările frecvenței cardiace și tensiunii arteriale au fost reversibile la întreruperea tratamentului.

Efectul asupra presiunii intraoculare (PIO)

Mirabegron 100 mg o dată pe zi nu a determinat creșterea PIO la subiecții sănătoși după 56 de zile de tratament. Într-un studiu de fază I care a evaluat efectul Betmiga asupra PIO folosind tonometria cu

aplañație Goldmann la 310 subiecți sănătoși, doza de 100 mg de mirabegron a fost non-inferioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul primar referitor la diferența dintre tratamente în modificarea medie de la momentul inițial la ziua 56 a PIO medii a subiecților; limita superioară a intervalului de încredere bi-partit de 95% privind diferența între tratamentele cu mirabegron 100 mg și placebo a fost de 0,3 mmHg.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea Betmiga a fost evaluată în trei studii de fază III, cu design dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni, privind tratamentul vezicii hiperactive cu simptome de imperiozitate micțională și frecvență micțională crescută, cu sau fără incontinență. Au fost incluși pacienți femei (72%) și bărbați (28%) cu o vârstă medie de 59 de ani (interval cuprins între 18 – 95 ani). Populația de studiu a cuprins aproximativ 48% de pacienți cărora nu li s-a administrat tratament antimuscarinic anterior, precum și aproximativ 52% de pacienți tratați anterior cu medicamente antimuscarinice. Într-un studiu, la 495 de pacienți s-a administrat tratament de control activ (tolterodină, forma farmaceutică cu eliberare prelungită).

Obiectivele de eficacitate primară au fost (1) modificarea de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a numărului mediu de episoade de incontinență în 24 de ore și (2) modificarea de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a numărului mediu de micțiuni în 24 de ore, bazat pe un jurnal de 3 zile de evaluare a micțiunilor. Mirabegron a demonstrat îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor în comparație cu placebo, atât în ceea ce privește obiectivele primare, cât și cele secundare (vezi Tabelele 2 și 3).

Tabel 2: Rezultatele pentru obiectivele de eficacitate primare și obiective secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile combinate

Parametrul	Date cumulate din studiile 046, 047, 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv primar)		
n	878	862
Numărul mediu la momentul inițial	2,73	2,71
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,10	-1,49
Modificarea medie față de placebo† (95% Î)	--	-0.40 (-0,58; -0,21)
Valoarea p	--	<0,001#
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS) (Obiectiv primar)		
n	1328	1324
Numărul mediu la momentul inițial	11,58	11,70
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,20	-1,75
Modificarea medie față de placebo† (95% Î)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
Valoarea p	--	<0,001#
Volumul urinar mediu (ml) eliminat per micțiune (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1328	1322
Volumul mediu la momentul inițial	159,2	159,0
Modificarea medie față de momentul inițial†	9,4	21,4
Modificarea medie față de placebo† (95% Î)	--	11,9 (8,3; 15,5)
Valoarea p	--	<0,001#
Nivelul mediu de imperiozitate micțională (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1325	1323
Nivelul mediu la momentul inițial	2,39	2,42
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,15	-0,26
Modificarea medie față de placebo† (95% Î)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
Valoarea p	--	<0,001#
Numărul mediu de episoade de incontinență prin imperiozitate micțională în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv secundar)		
n	858	834
Numărul mediu la momentul inițial	2,42	2,42
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,98	-1,38
Modificarea medie față de placebo† (95% Î)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
Valoarea p	--	<0,001#
Numărul mediu de episoade de imperiozitate micțională de grad 3 sau 4 în 24 ore (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1324	1320
Numărul mediu la momentul inițial	5,61	5,80
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,29	-1,93
Modificarea medie față de placebo† (95% Î)	--	-0.64 (-0,89; -0,39)
Valoarea p	--	<0,001#

Parametrul	Date cumulate din studiile 046, 047, 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Satisfacția oferită de tratament – scala vizuală analogă (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1195	1189
Nivelul mediu de satisfacție la momentul inițial	4,87	4,82
Modificarea medie față de momentul inițial†	1,25	2,01
Modificarea medie față de placebo† (95% Î)	--	0,76 (0,52; 1,01)
Valoarea p	--	<0,001*

Studiile cumulate au cuprins studiile 046 (Europa/Australia), 047 (America de Nord [NA]) și 074 (Europa/NA).

†Media celor mai mici pătrate (metoda LSM) ajustată pentru momentul inițial, sex și studiu.

*Superioritate statistic semnificativă în comparație cu placebo la valoarea 0,05 fără ajustare pentru multiplicitate.

#Superioritate statistic semnificativă în comparație cu placebo la valoarea 0,05 cu ajustare pentru multiplicitate.

FAS: Set complet de analiză, toți pacienții randomizați cărora li s-a administrat cel puțin o doză din medicația de studiu în regim dublu-orb și care au avut cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnalul de la momentul inițial și cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnal, după momentul inițial.

FAS-I: Subset al FAS, care conține în jurnalul inițial de evaluare, de asemenea, cel puțin un episod de incontinență.

CI: intervalul de încredere

Tabelul 3: Rezultatele pentru obiectivele de eficacitate primare și obiective secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile 046, 047 și 074

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv primar)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Numărul mediu la momentul inițial	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
Interval de încredere 95%	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
Valoarea p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS) (Obiectiv primar)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Numărul mediu la momentul inițial	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Modificarea medie față de momentul	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
inițial†							
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Interval de încredere 95%	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
Valoarea p	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Volumul urinar mediu eliminat (ml) per micțiune (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Volumul mediu la momentul inițial	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Modificarea medie față de momentul inițial†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Modificarea medie față de placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Interval de încredere 95%	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
Valoarea p	--	<0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Nivelul mediu de imperiozitate micțională (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Nivelul mediu la momentul inițial	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Interval de încredere 95%	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
Valoarea p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Numărul mediu de episoade de incontinență prin imperiozitate micțională în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv secundar)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Numărul mediu la momentul inițial	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
Interval de încredere 95%	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Valoarea p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Numărul mediu de episoade de imperiozitate micțională de grad 3 sau 4 în 24 ore (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Numărul mediu la momentul inițial	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Modificarea medie față de momentul inițial†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Modificarea medie față de placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Interval de încredere 95%	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
Valoarea p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Satisfacția oferită de tratament – scala vizuală analogă (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gradul mediu de satisfacție la momentul inițial	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Modificarea medie față de momentul inițial†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Modificarea medie față de placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Interval de încredere 95%	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
Valoarea p	--	0,001*	0,008*	--	<0,001*	--	<0,001*

†Media celor mai mici pătrate (metoda LSM) ajustată pentru momentul inițial, sex și regiune geografică.

*Superioritate statistic semnificativă în comparație cu placebo la nivelul 0,05 fără ajustare pentru multiplicitate.

#Superioritate statistic semnificativă în comparație cu placebo la valoarea 0,05 cu ajustare pentru multiplicitate.

‡Fără superioritate statistic semnificativă în comparație cu placebo la valoarea 0,05 cu ajustare pentru multiplicitate.

FAS: Set complet de analiză, toți pacienții randomizați la care s-a administrat cel puțin o doză din medicația de studiu în regim dublu-orb și care au avut cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnalul de la momentul inițial și cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnal, după momentul inițial.

FAS-I: Subset al FAS, care conține în jurnalul inițial de evaluare, de asemenea, cel puțin un episod de incontinență.

Betmiga 50 mg administrat o dată pe zi a fost eficient la primul moment de evaluare din săptămâna 4, iar eficacitatea s-a menținut de-a lungul perioadei de tratament cu durată de 12 săptămâni. Studiul randomizat, controlat activ, pe termen lung a demonstrat că eficacitatea s-a menținut de-a lungul perioadei de tratament de 1 an.

Îmbunătățirea subiectivă a evaluării calității vieții în legătură cu starea de sănătate

În cele trei studii cu design dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni, tratamentul simptomelor sindromului de vezică hiperactivă cu mirabegron administrat o dată pe zi a determinat o îmbunătățire statistic semnificativă față de placebo pe următoarele dimensiuni ale calității vieții în legătură cu starea de sănătate: satisfacția cu tratamentul și neplăcerea cauzată de simptome.

Eficacitatea la pacienții cu sindrom de vezică hiperactivă cu sau fără tratament antimuscarinic anterior

Eficacitatea a fost demonstrată la pacienții cu sindrom de vezică hiperactivă sau fără tratament antimuscarinic anterior. În plus, mirabegron s-a dovedit eficient la pacienții care au întrerupt anterior tratamentul antimuscarinic pentru sindromul de vezică hiperactivă din cauza efectului insuficient (vezi Tabelul 4).

Tabel 4: Rezultatele pentru obiectivele primare de eficacitate pentru pacienții cu sindrom de vezică hiperactivă și tratament antimuscarinic anterior

Parametrul	Studii combinate (046, 047, 074)		Studiul 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg
Pacienți cu sindrom de sindrom de vezică hiperactivă fără tratament antimuscarinic anterior					
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Numărul mediu de la momentul inițial	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Diferența medie față de placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Interval de încredere de 95%	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Numărul mediu de mictiuni în 24 de ore (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Numărul mediu de la momentul inițial	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Diferența medie față de placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Interval de încredere de 95%	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64; 0,23)
Pacienți cu sindrom de sindrom de vezică hiperactivă cu tratament antimuscarinic anterior care au întrerupt tratamentul din cauza efectului insuficient					
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Numărul mediu de la momentul inițial	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Diferența medie față de placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Interval de încredere de 95%	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63; 0,50)
Numărul mediu de mictiuni în 24 de ore (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Numărul mediu de la momentul inițial	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Modificarea medie față de momentul inițial†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Diferența medie față de placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Interval de încredere de 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64; 0,47)

Studiile cumulate au cuprins studiile 046 (Europa / Australia), 047 (America de Nord [NA]) și 074 (Europa / NA).

† Media celor mai mici pătrate (metoda LSM) ajustată pentru momentul inițial, sex, studiu, subgrup și subgrup în funcție de interacțiunea terapeutică pentru studiile cumulate și media celor mai mici pătrate (metoda LSM) ajustată pentru momentul inițial, sex, regiune geografică, subgrup și subgrup în funcție de interacțiunile terapeutice în studiul 046.

FAS: Set complet de analiză, toți pacienții randomizați la care s-a administrat cel puțin o doză din medicația de studiu în regim dublu-orb și care au avut cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnalul de la momentul inițial și cel puțin o evaluare a micțiunii în jurnal, după momentul inițial.

FAS-I: Subset al FAS, care conține în jurnalul inițial de evaluare, de asemenea, cel puțin un episod de incontinență.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Betmiga la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în „Tratamentul vezicii hiperactive idiopatice” și „Tratamentul hiperactivității neurogene a mușchiului detrusor” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea pe cale orală a mirabegron la voluntari sănătoși, mirabegron este absorbit și atinge concentrații plasmatice maxime (C_{max}) între 3 și 4 ore. Biodisponibilitatea absolută a crescut de la 29% la doza de 25 mg la 35% la doza de 50 mg. Valorile medii ale C_{max} și ASC au crescut mai mult decât proporțional cu doza, în intervalul de doze analizat. În populația generală de femei și bărbați, o creștere de două ori mai mare a dozei de la 50 mg la 100 mg mirabegron a determinat creșterea C_{max} și ASC_{tau} de aproximativ 2,9 și, respectiv, 2,6 ori, în timp ce o creștere de 4 ori mai mare a dozei, de la 50 mg la 200 mg de mirabegron a crescut valorile C_{max} și ASC_{tau} de aproximativ 8,4 și 6,5 ori. Concentrațiile platou sunt atinse într-un interval de 7 zile de la administrarea o singură dată pe zi a mirabegron. După administrarea o singură dată pe zi, expunerea plasmatică de mirabegron la starea de echilibru este de aproximativ două ori mai mare decât cea observată după administrarea unei singure doze.

Efectul alimentelor asupra absorbției

Administrarea concomitentă a unui comprimat de 50 mg cu alimente bogate în grăsimi a determinat scăderea valorilor C_{max} și ASC de mirabegron cu 45% și, respectiv, 17%. O masă săracă în grăsimi a determinat scăderea valorilor C_{max} și ASC de mirabegron cu 75% și, respectiv, 51%. În studiile de fază III, mirabegron a fost administrat cu și fără alimente și a demonstrat atât siguranță, cât și eficacitate. De aceea, mirabegron se poate administra în doza recomandată cu și fără alimente.

Distribuție

Mirabegron este distribuit extensiv. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ech}) este de aproximativ 1670 l. Mirabegron este legat (aproximativ 71%) de proteinele plasmatice și prezintă o afinitate moderată pentru albumină și glicoproteina alfa-1 acidă. Mirabegron se distribuie în eritrocite. Concentrațiile *in vitro* de ^{14}C -mirabegron din eritrocite au fost de aproximativ 2 ori mai mari decât în plasmă.

Metabolizare

Mirabegron este metabolizat prin căi multiple care implică dezalchilare, oxidare, glucuronidare (direct) și hidroliză amidică. Mirabegron este componenta circulatorie majoră după administrarea unei singure doze de ^{14}C -mirabegron. La nivelul plasmelor pacienților au fost observați doi metaboliți principali; ambii sunt glucuronide de fază a doua, care reprezintă 16% și 11% din expunerea totală. Acești metaboliți nu sunt farmacologic activi.

Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro*, este puțin probabil ca mirabegron să inhibe metabolizarea medicamentelor administrate concomitent, care sunt metabolizate de următoarele sisteme enzimice P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2E1, deoarece

mirabegron nu inhibă activitatea acestor enzime la concentrații relevante clinic. Mirabegron nu este inductor pentru CYP1A2 sau CYP3A. Se anticipează ca mirabegron să nu determine efecte relevante clinic ale inhibării transferului de medicamente mediat de transportorii organici cationici (OCT).

Deși studiile *in vitro* indică un rol al sistemelor enzimatiche CYP2D6 și CYP3A4 în metabolismul oxidativ al mirabegron, rezultatele studiilor *in vivo* indică faptul că aceste izoenzime au un rol limitat în procesul general de eliminare. Studiile *in vitro* și *ex vivo* au indicat implicarea butirilcolinesterazei, UGT și, posibil, a alcool dehidrogenazei (ADH) în metabolismul mirabegron, în plus față de sistemele CYP3A4 și CYP2D6.

Polimorfismul CYP2D6

La subiecții sănătoși, care din punct de vedere al genotipului metabolizează slab substraturile CYP2D6 (utilizat ca surogat pentru inhibarea CYP2D6), valorile medii ale C_{max} și ASC_{inf} după administrarea unei doze unice de 160 mg de mirabegron IR au fost cu 14% și 19% mai mari decât la persoanele cu metabolizare extensivă, ceea ce indică faptul că polimorfismul genetic al CYP2D6 are un impact minim asupra expunerii plasmatiche medii la mirabegron. Nu se anticipează și nu s-a studiat interacțiunea dintre mirabegron și inhibitorii cunoscuți de CYP2D6. Nu este necesară nicio ajustare de doză pentru mirabegron atunci când se administrează împreună cu inhibitori ai CYP2D6 sau la pacienții care metabolizează slab CYP2D6.

Eliminare

Clarence-ul total (CL_{tot}) din plasmă este de aproximativ 57 l/h. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) este de aproximativ 50 de ore. Clarence-ul renal (CL_R) este de aproximativ 13 l/h, ceea ce corespunde la aproximativ 25% din CL_{tot} . Eliminarea renală a mirabegron este în principal prin secreție tubulară activă împreună cu filtrarea glomerulară. Excreția urinară de mirabegron nemodificat este dependentă de doză și variază de la aproximativ 6,0% după o doză zilnică de 25 mg la 12,2% după o doză zilnică de 100 mg. După administrarea la voluntarii sănătoși de 160 mg ^{14}C -mirabegron, aproximativ 55% din radioactivitate s-a eliminat în urină și 34% în fecale. Forma nemodificată de mirabegron a reprezentat 45% din radioactivitatea urinară, indicând prezența metaboliților. Forma nemodificată de mirabegron a reprezentat majoritatea radioactivității din fecale.

Vârsta

C_{max} și ASC de mirabegron și a metaboliților săi după administrări multiple pe cale orală la voluntarii în vârstă (≥ 65 ani) au fost similare celor observate la voluntarii mai tineri (18 – 45 ani).

Sexul

C_{max} și ASC sunt cu aproximativ 40% până la 50% mai mari la femeii decât la bărbați. Diferențele de sex în ceea ce privește C_{max} și ASC sunt atribuite diferențelor de greutate corporală și biodisponibilitate.

Rasa

Farmacocinetica mirabegron nu este influențată de rasă.

Insuficiență renală

După administrarea unei singure doze de Betmiga 100 mg la voluntarii cu insuficiență renală ușoară (RFG estimată prin formula MDRD de 60 – 89 ml/minut și $1,73 m^2$), valorile medii ale C_{max} și ASC pentru mirabegron au crescut cu 6% și 31% față de voluntarii cu funcție renală normală. La voluntarii cu insuficiență renală moderată (RFG estimată prin formula MDRD de 30 – 59 ml/minut și $1,73 m^2$), valorile medii ale C_{max} și ASC au crescut cu 23% și, respectiv, 66%. La voluntarii cu insuficiență renală severă (RFG estimată prin formula MDRD de 15 – 29 ml/minut și $1,73 m^2$), valorile medii de

C_{max} și ASC au fost cu 92% și 118% mai mari. Mirabegron nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni renale în stadiu terminal (RFG < 15 ml/minut și 1,73 m² sau pacienți care necesită hemodializă).

Insuficiență hepatică

După administrarea unei singure doze de Betmiga 100 mg la voluntarii cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh), valorile medii ale C_{max} și ASC pentru mirabegron au crescut cu 9% și 19% față de voluntarii cu funcție hepatică normală. La voluntarii cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh), valorile medii ale C_{max} și ASC au fost cu 175% și 65% mai mari. Mirabegron nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice au identificat organele țintă pentru toxicitate, datele fiind concordante cu observațiile clinice. La șobolani au fost observate creșteri tranzitorii ale valorilor enzimelor hepatice și modificări hepatocitare (necroză și scăderea particulelor de glicogen). S-a observat creșterea frecvenței cardiace la șobolani, iepuri, câini și maimuțe. Studiile de genotoxicitate și carcinogenicitate au indicat lipsa potențialului genotoxic sau carcinogenic *in vivo*.

La doze cu valori mai mici decât cele letale (echivalentul dozei umane a fost de 19 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om) nu s-au observat efecte asupra fertilității. Principalele rezultate ale studiilor asupra dezvoltării embrio-fetale la iepuri au arătat malformații cardiace (aortă dilatată, cardiomegalie) apărute pentru o expunere sistemică de 36 de ori mai mare decât cea observată la administrarea dozei maxime recomandate la om. În plus, anomalii pulmonare (absența lobului pulmonar accesoriu) și reacții crescute de pierdere a țesuturilor implantate au fost raportate la iepuri pentru o expunere sistemică de 14 ori mai mari decât cea observată la administrarea dozei maxime recomandate la om, în timp ce în studiile la șobolani au fost descrise efecte reversibile asupra procesului de osificare (coaste striate, osificare întârziată, număr scăzut de segmente sternale, metacarpene sau metatarsiene osificate) pentru o expunere sistemică de 22 ori mai mare decât expunerea la doza maximă recomandată la om. Toxicitatea embrio-fetală observată a apărut la doze asociate cu toxicitatea maternă. S-a dovedit că anomaliile cardiovasculare observate la iepuri au fost determinate de activarea receptorilor beta 1-adrenergici.

Studiile de farmacocinetică efectuate cu mirabegron marcat radioactiv au arătat că acest compus principal și/sau metabolizii săi se excretă în laptele femelelor de șobolani la valori care au fost de aproximativ 1,7 ori mai mari decât valorile plasmatice la 4 ore de la administrare (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Macrogol 8 000 și 2 000 000

Hidroxipropilceluloză

Butilhidroxitoluen

Stearat de magneziu

Film

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită

Hipromeloză 2910, 6 mPa.s

Macrogol 8 000

Oxid galben de fer (E172)

Oxid roșu de fer (E172)

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

Hipromeloză 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8 000
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 6 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere de Al/Al în cutii de carton care conțin 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 sau 200 comprimate.
Flacoane PEÎD cu capac de polipropilenă (PP) cu sistem de siguranță pentru copii și agent deshidratant de siliciu, care conțin 90 de comprimate. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/809/001 – 018

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2012

Data ultimei reînnoiri: 18 septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{ZZ/LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea periodică a rapoartelor actualizate privind siguranța acestui medicament sunt prevăzute în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice subsecvență revizuită publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajază să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACOANE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține mirabegron 25 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate cu eliberare prelungită
20 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
50 comprimate cu eliberare prelungită
60 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită
200 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se zdrobi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/809/001 10 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/002 20 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/003 30 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/004 60 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/005 90 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/006 200 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/015 50 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/016 100 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} SN: {număr}
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACOANE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține mirabegron 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate cu eliberare prelungită
20 comprimate cu eliberare prelungită
30 comprimate cu eliberare prelungită
50 comprimate cu eliberare prelungită
60 comprimate cu eliberare prelungită
90 comprimate cu eliberare prelungită
100 comprimate cu eliberare prelungită
200 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se zdrobi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/809/008 10 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/009 20 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/010 30 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/011 60 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/012 90 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/013 200 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/017 50 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/12/809/018 100 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} SN: {număr}
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACOANE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține mirabegron 25 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 de comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se zdrobi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în interval de 6 luni de la prima deschidere a flaconului

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/809/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} SN: {număr}
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PENTRU FLACOANE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține mirabegron 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 de comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se zdrobi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în interval de 6 luni de la prima deschidere a flaconului

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/809/014

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr} SN: {număr} NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține mirabegron 25 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 de comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se zdrobi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza într-un interval de 6 luni după prima deschidere a flaconului

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/809/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține mirabegron 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

90 de comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se zdrobi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza într-un interval de 6 luni după prima deschidere a flaconului

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/809/014

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită **Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită** mirabegron

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea include orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Betmiga și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Betmiga
3. Cum să luați Betmiga
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Betmiga
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Betmiga și pentru ce se utilizează

Betmiga conține substanța activă mirabegron. Este un relaxant al mușchiului vezicii urinare (un așa numit agonist beta 3-adrenergic), care scade activitatea vezicii urinare hiperactive și tratează simptomele asociate.

Betmiga se utilizează pentru tratamentul simptomelor sindromului de vezică hiperactivă la adulți așa cum sunt:

- Nevoia urgentă de golire a vezicii urinare (denumită imperiozitate micțională)
- Golirea vezicii urinare mai des decât normal (denumită frecvență urinară crescută)
- Lipsa controlului atunci când goliți vezica urinară (denumită incontinență prin imperiozitate micțională)

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Betmiga

Nu luați Betmiga:

- dacă sunteți alergic la mirabegron sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- dacă aveți tensiune arterială foarte mare, necontrolată.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Betmiga, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă aveți dificultăți la golirea vezicii urinare, dacă jetul urinar este slab sau dacă luați alte medicamente pentru tratamentul sindromului de vezică hiperactivă, cum sunt medicamentele anticolinergice.
- Dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul. Medicul dumneavoastră ar putea să vă scadă doza sau să vă spună să nu mai luați Betmiga, mai ales dacă luați și alte medicamente, cum ar fi

itraconazol, ketoconazol (infecții cu fungi), ritonavir (HIV/SIDA) sau claritromicină (infecții bacteriene). Spuneți medicului dumneavoastră ce medicamente luați.

- Dacă aveți o modificare pe ECG (înregistrarea activității electrice a inimii) cunoscută ca prelungirea intervalului QT sau dacă luați orice medicament despre care se cunoaște că determină aceasta, precum:
 - o medicamente care se utilizează pentru tratamentul ritmului anormal al inimii, precum chinidină, sotalol, procainamidă, ibutilid, flecainidă, dofetilid și amiodaronă;
 - o medicamente care se utilizează pentru tratamentul rinitei alergice;
 - o medicamente antipsihotice (medicamente pentru boli mintale) precum tioridazină, mesoridazină, haloperidol și clorpromazină;
 - o medicamente utilizate ca anti-infecțioase, precum pentamidină, moxifloxacin, eritromicină și claritromicină.

Mirabegron poate determina creșterea sau agravarea tensiunii dumneavoastră arteriale, dacă ați avut tensiune arterială crescută în trecut. Este recomandat ca medicul dumneavoastră să vă verifice tensiunea arterială în timpul tratamentului cu mirabegron.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârstă sub 18 ani, deoarece la această grupă de vârstă siguranța și eficacitatea Betmiga nu au fost stabilite.

Betmiga împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Betmiga poate afecta modul în care alte medicamente acționează și alte medicamente pot afecta modul în care acest medicament acționează.

- Spuneți medicului dacă utilizați tioridazină (un medicament pentru boli mintale), propafenon sau flecainidă (medicamente pentru ritmul anormal al inimii), imipramină sau desipramină (medicamente utilizate pentru depresie). Toate aceste medicamente specifice pot necesita ajustarea dozei de către medicul dumneavoastră.
- Spuneți medicului dacă utilizați digoxină (un medicament pentru insuficiența cardiacă sau ritmul anormal al inimii). Medicul dumneavoastră va măsura nivelurile din sânge ale acestui medicament. Dacă nivelul din sânge este în afara limitelor normale, medicul dumneavoastră poate ajusta doza de digoxină.
- Spuneți medicului dacă utilizați dabigatran etexilat (un medicament care este utilizat pentru reducerea riscului de înfundare a vaselor de sânge de la nivelul creierului sau din corp prin formarea de cheaguri de sânge la pacienți adulți care au ritmuri anormale de bătaie ale inimii (fibrilație atrială) și factori de risc suplimentari). Poate fi necesară ajustarea dozei acestui medicament de către medicul dumneavoastră.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, nu trebuie să luați Betmiga.

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Este posibil ca acest medicament să fie excretat în laptele matern.

Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți stabili dacă trebuie să luați Betmiga sau să alăptați. Nu trebuie să le faceți pe amândouă în același timp.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu există informații care să arate că acest medicament vă afectează abilitatea de a conduce sau folosi utilaje.

3. Cum să luați Betmiga

Luțați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat de 50 mg administrat oral o dată pe zi. Dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul, s-ar putea ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza la un comprimat de 25 de mg administrat oral o dată pe zi. Trebuie să luați acest medicament cu lichide și să înghițiți comprimatul întreg. Nu zdrobiți și nu mestecați comprimatul. Betmiga se poate lua cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Betmiga decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât v-au fost recomandate sau dacă altcineva ia din greșeală comprimatele dumneavoastră, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau mergeți la spital.

Simptomele de supradozaj pot include bătăi puternice ale inimii, creșterea pulsului sau creșterea tensiunii arteriale.

Dacă uitați să luați Betmiga

Dacă uitați să vă luați medicamentul, luați doza omisă imediat ce vă amintiți. Dacă sunt mai puțin de 6 ore înainte de următoarea doză programată, omiteți această doză și continuați să vă luați medicamentul la momentul obișnuit.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Dacă uitați mai multe doze, adresați-vă medicului dumneavoastră și urmați recomandările primite.

Dacă încetați să luați Betmiga

Nu opriți tratamentul cu Betmiga prea devreme dacă nu observați un efect imediat. Poate fi nevoie de timp pentru ca vezica urinară să se adapteze la tratament. Trebuie să continuați să vă luați medicamentul. Nu opriți administrarea sa atunci când simptomele vezicale se ameliorează. Oprirea tratamentului poate determina reapariția simptomelor de vezică hiperactivă.

Nu încetați să luați Betmiga fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece simptomele de vezică urinară hiperactivă pot reapărea.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse pot include bătăi neregulate ale inimii (fibrilație atrială). Aceasta este o reacție adversă puțin întâlnită (poate afecta până la 1 din 100 de persoane), dar dacă această reacție adversă apare, încetați imediat administrarea acestui medicament și solicitați de urgență ajutorul medical.

Dacă aveți dureri de cap, mai ales apărute brusc, dureri de cap de tip migrenă (pulsatilă) adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea pot fi semne ale unei creșteri severe a tensiunii arteriale.

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Creșterea frecvenței inimii (tahicardie)
- Infecții ale organelor care transportă urina (infecții de tract urinar)
- Greață
- Constipație
- Dureride cap
- Diaree
- Amețeli

Reacții adverse puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- Infecții ale vezicii urinare (cistite)
- Conștientizarea bătăilor inimii (palpitații)
- Infecție vaginală
- Indigestie (dispepsie)
- Infecția stomacului (gastrită)
- Umflarea articulațiilor
- Mâncărimi la nivelul vulvei sau vaginului (prurit vulvovaginal)
- Creșterea tensiunii arteriale
- Creșterea enzimelor hepatice (GGT, AST și ALT)
- Mâncărime, erupție sau urticarie (urticarie, erupție tranzitorie pe piele, erupție maculară, erupție papulară, prurit)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 din 1000 de persoane)

- Umflarea pleoapei (edem palpebral)
- Umflarea buzei (edemul buzei)
- Umflarea straturilor profunde ale pielii cauzată de acumularea de lichid, care poate afecta orice parte a corpului incluzând fața, limba sau gâtul și care poate determina dificultate la respirație (angioedem)
- Pete mici violet pe piele (purpura)
- Inflamația vaselor mici de sânge în special din piele (vasculită leucocitoclastică).
- Incapacitatea de a goli complet vezica urinară (retenție urinară)

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10000 de persoane)

- Crize de hipertensiune arterială

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Insomnie
- Confuzie

Betmiga ar putea să vă crească riscul de a dificultate la golirea vezicii urinare dacă aveți obstrucție subvezicală sau dacă luați alte medicamente pentru tratamentul sindromului de vezică hiperactivă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți dificultăți la golirea vezicii urinare.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Betmiga

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie, blister sau flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

După prima deschidere a flaconului, comprimatele se pot păstra timp de 6 luni.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Betmiga

- Substanța activă este mirabegron.
 - Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
 - Fiecare comprimat conține mirabegron 25 mg.
 - Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
 - Fiecare comprimat conține mirabegron 50mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: macrogol, hidroxipropilceluloză, butilhidroxitoluen, stearat de magneziu
 - Film: hipromeloză, macrogol, oxid galben de fer (E 172), oxid roșu de fer (E 172) (numai pentru comprimatul de 25 mg)

Cum arată Betmiga și conținutul ambalajului

Comprimatele cu eliberare prelungită Betmiga 25 mg sunt de culoare maronie, ovale, filmate, inscripționate cu sigla companiei și “325” pe aceeași parte.

Comprimatele cu eliberare prelungită Betmiga 50 mg sunt de culoare galbenă, ovale, filmate, inscripționate cu sigla companiei și “355” pe aceeași parte.

Betmiga este disponibil în blistere de aluminiu-aluminiu, în cutii conținând 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 sau 200 de comprimate și în flacoane de polietilenă de înaltă densitate (PEİD) conținând 90 de comprimate, cu desicant din silica gel și sistem de siguranță pentru copii.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaje să fie comercializate în țara dumneavoastră. Flacoanele pot să nu fie disponibile în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

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

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Anexa IV

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare PRAC referitor la RPAS-urile pentru mirabegron, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

DAPP a revizuit cumulativ cazurile de stare de confuzie folosind Deliria HLG (inclusiv confuzie). Din cele 138 cazuri identificate, niciunul nu a fost considerat ca fiind un caz index de către DAPP și numai 55 de cazuri au fost clasificate ca fiind informative. Din aceste cazuri informative, doar 14 cazuri au fost descrise în detaliu deoarece acestea sunt considerate cazuri informative pozitive. Din aceste cazuri, la 9 pacienți simptomele de confuzie au debutat în decurs de o săptămână de la începerea administrării mirabegron și la toți a avut loc dispariția reacțiilor adverse la oprirea administrării medicamentului. Ei s-au recuperat într-un timp scurt după întreruperea tratamentului cu mirabegron. A existat de asemenea un caz de reapariție a simptomelor la reluarea administrării mirabegron de trei ori. În plus, printre cazurile considerate de DAPP drept cazuri informative confundate, există și un caz cu confuzie agravată la 2 zile după inițierea mirabegronului și în antecedentele medicale un episod similar a avut loc cu 2 luni înainte de raport după inițierea administrării mirabegron.

Cumulativ și în conformitate cu rezumatele sub formă de tabel, starea de confuzie a fost cea mai frecventă tulburare psihiatrică gravă raportată (37 de rapoarte grave, 18,5% din tulburările psihiatrice grave raportate).

În concluzie, în ciuda faptului că majoritatea pacienților au avut afecțiuni preexistente sau medicamente concomitente care pot provoca stare de confuzie, există unele cazuri cu un timp scurt până la debut și dispariția reacțiilor adverse la oprirea administrării medicamentului și două cazuri cu reapariție a simptomelor la reluarea administrării (unul confirmat și unul suspectat). Majoritatea pacienților sunt pacienți vârstnici în conformitate cu informațiile incluse în EVDA, dar există și pacienți care nu sunt vârstnici. În plus, utilizarea mirabegron la pacienții vârstnici este ridicată, în conformitate cu datele din expunerea după punerea pe piață prezentată în RPAS.

Prin urmare, după revizuirea tuturor datelor, starea de confuzie trebuie inclusă la pct. 4.8 al RCP-ului cu frecvență necunoscută.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru variația condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru mirabegron CHMP este de părere că raportul beneficiu-risc al medicamentului (medicamentelor) care conțin mirabegron este neschimbat cu condiția efectuării modificărilor propuse la informațiile despre medicament.

CHMP recomandă ca termenii Autorizației de Punere pe Piață să fie modificați.