ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Betmiga 25 mg compresse:
Compressa marrone, ovale, con inciso il logo aziendale e "325" sullo stesso lato.

Betmiga 50 mg compresse:
Compressa gialla, ovale, con inciso il logo aziendale e "355" sullo stesso lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Vescica iperattiva negli adulti

Betmiga compresse a rilascio prolungato è indicato per il trattamento sintomatico dell'urgenza, aumentata frequenza della minzione e/o incontinenza da urgenza che può verificarsi in pazienti adulti con sindrome della vescica iperattiva (*overactive bladder* - OAB).

Iperattività detrusoriale neurogena nella popolazione pediatrica

Betmiga compresse a rilascio prolungato è indicato per il trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogena (*neurogenic detrusor overactivity* - NDO) in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e meno di 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Vescica iperattiva

Adulti (compresi pazienti anziani)
La dose raccomandata è di 50 mg una volta al giorno.

Iperattività detrusoriale neurogena nella popolazione pediatrica

Ai pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e meno di 18 anni con NDO è possibile somministrare Betmiga compresse a rilascio prolungato o Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato a una dose basata sul peso corporeo del paziente. Le compresse a rilascio prolungato possono essere somministrate a pazienti di peso pari o superiore a 35 kg; il granulato per sospensione

orale a rilascio prolungato è raccomandato per pazienti di peso inferiore a 35 kg. I pazienti a cui è stata somministrata la dose di sospensione orale da 6 mL possono passare alla dose in compressa da 25 mg e i pazienti a cui è stata somministrata la dose di sospensione orale da 10 mL possono passare alla dose in compressa da 50 mg.

La dose iniziale raccomandata di Betmiga compresse a rilascio prolungato è di 25 mg una volta al giorno con cibo. Se necessario, dopo 4-8 settimane, la dose può essere aumentata a un massimo di 50 mg una volta al giorno con cibo. Durante la terapia a lungo termine, i pazienti devono essere valutati periodicamente, almeno una volta all'anno o più spesso, se indicato, per la prosecuzione del trattamento e per un potenziale aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere istruiti ad assumere eventuali dosi dimenticate, a meno che siano trascorse più di 12 ore dalla dose dimenticata. Se sono trascorse più di 12 ore, la dose dimenticata può essere omessa e deve essere assunta la dose successiva all'orario abituale.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica
Betmiga non è stato studiato in pazienti con malattia renale in fase terminale (*end stage renal disease* - ESRD) (velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate* - eGFR) < 15 mL/min/1,73m^2), pazienti che hanno necessità di emodialisi o pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) e, quindi, non è raccomandato l'uso in queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

La seguente tabella fornisce raccomandazioni per le dosi giornaliere in pazienti adulti con OAB e compromissione epatica o renale (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.2).

Tabella 1: Dosi giornaliere raccomandate per pazienti adulti con OAB e compromissione renale o epatica

Parametro	Classificazione	Dose (mg)
Compromissione renale[1]	Lieve/Moderata*	50
	Severa**	25
	ESRD	Non raccomandata
Compromissione epatica[2]	Lieve*	50
	Moderata**	25
	Severa	Non raccomandata

1. Lieve/Moderata: eGFR da 30 a 89 mL/min/1,73 m^2; Severa: eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2; ESRD: eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2.
2. Lieve: Classe A di Child-Pugh; Moderata: Classe B di Child-Pugh; Severa: Classe C di Child-Pugh.

* In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata o con compromissione epatica lieve che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A, la dose raccomandata non supera i 25 mg.

** L'uso di questo medicinale non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa o compromissione epatica moderata che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A.

La seguente tabella fornisce raccomandazioni per le dosi giornaliere per pazienti pediatrici con NDO, di età compresa tra 3 e meno di 18 anni, con compromissione renale o epatica, di peso pari o superiore a 35 kg (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella 2: Raccomandazioni per le dosi giornaliere per pazienti pediatrici con NDO, di età compresa tra 3 e meno di 18 anni, con compromissione renale o epatica, di peso pari o superiore a 35 kg

Parametro	Classificazione	Dose iniziale (mg)	Dose massima (mg)
Compromissione renale(1)	Lieve/Moderata*	25	50
	Severa**	25	25
	ESRD	Non raccomandata	
Compromissione epatica(2)	Lieve*	25	50
	Moderata**	25	25
	Severa	Non raccomandata	

1. Lieve/Moderata: eGFR da 30 a 89 mL/min/1,73 m^2; Severa: eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2; ESRD: eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2. Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.
2. Lieve: Classe A di Child-Pugh; Moderata: Classe B di Child-Pugh; Severa: Classe C di Child-Pugh.

* In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata o con compromissione epatica lieve che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A, la dose raccomandata non supera la dose iniziale.

** L'uso di questo medicinale non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa o compromissione epatica moderata che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A.

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

Popolazione pediatrica

Vescica iperattiva
La sicurezza e l'efficacia di mirabegron nei bambini con OAB di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Iperattività detrusoriale neurogena
La sicurezza e l'efficacia di mirabegron nei bambini di età inferiore a 3 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

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

Iperattività detrusoriale neurogena nella popolazione pediatrica
La compressa deve essere assunta con liquidi, ingerita intera e non deve essere masticata, divisa o spezzata. Deve essere assunta con cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione renale

Betmiga non è stato studiato in pazienti con ESRD (eGFR < 15 mL/min/1,73m^2) o in pazienti che richiedono emodialisi e quindi non è raccomandato l'uso in questa popolazione di pazienti. I dati in pazienti con compromissione renale severa (eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2) sono limitati; in base a studi di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) in questa popolazione è raccomandabile una dose di 25 mg una volta al giorno. L'uso di questo medicinale non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

Betmiga non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) e quindi non è raccomandato l'uso in questa popolazione di pazienti. L'uso di questo medicinale non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Ipertensione

Vescica iperattiva negli adulti
Mirabegron può causare un aumento della pressione arteriosa. Ivalori pressori devono essere misurati al basale e periodicamente nel corso del trattamento con mirabegron, soprattutto nei pazienti ipertesi.

In pazienti con ipertensione al secondo stadio (pressione arteriosa sistolica ≥ 160 mmHg o pressione arteriosa diastolica ≥ 100 mmHg) vi sono dati limitati.

Iperattività detrusoriale neurogena nella popolazione pediatrica
Mirabegron può aumentare la pressione arteriosa nei pazienti pediatrici. Gli aumenti della pressione arteriosa possono essere maggiori nei bambini (di età compresa tra 3 e meno di 12 anni) rispetto agli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni). I valori pressori devono essere misurati al basale e periodicamente nel corso del trattamento con mirabegron.

Pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Dati *in vitro*

Mirabegron viene trasportato e metabolizzato attraverso molteplici vie. Mirabegron è un substrato per il citocromo P450 (CYP)3A4, CYP2D6, butirrilcolinesterasi, uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT), il trasportatore di membrana in direzione extra-cellulare P-glicoproteina (P-gp) e il trasportatore in direzione intra-cellulare di cationi organici (OCT) OCT1, OCT2 e OCT3. Studi con

mirabegron su microsomi epatici umani ed enzimi CYP ricombinanti umani hanno dimostrato che mirabegron è un inibitore del CYP2D6 moderato e tempo-dipendente e un debole inibitore del CYP3A. A elevate concentrazioni mirabegron ha inibito il trasporto di farmaci mediato da P-gp.

Dati *in vivo*

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

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

Effetto degli inibitori enzimatici
L'esposizione a mirabegron (*area under the curve* - AUC) era aumentata di 1,8 volte in presenza di potenti inibitori di CYP3A/P-gp ketoconazolo in volontari sani. Quando Betmiga è co-somministrato con inibitori del CYP3A e/o P-gp non è richiesto un aggiustamento della dose. D'altra parte in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (eGFR da 30 a 89 mL/min/1,73 m^2) o compromissione epatica lieve (Classe A di Child-Pugh) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A, come itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir e claritromicina, la dose raccomandata è di 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2). Betmiga non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2) o in pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Effetto degli induttori enzimatici
Sostanze che sono induttori del CYP3A o del P-gp riducono le concentrazioni plasmatiche di mirabegron. Non sono necessari aggiustamenti della dose quando mirabegron viene somministrato con rifampicina o altri induttori del CYP3A o P-gp a dosi terapeutiche.

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Betmiga non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di Betmiga è stata valutata in 8 433 pazienti adulti con OAB, dei quali 5 648 avevano ricevuto almeno una dose di mirabegron nel corso delle fasi 2/3 del programma clinico, e 622 pazienti avevano ricevuto Betmiga per almeno 1 anno (365 giorni). Nei tre studi di fase 3, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 12 settimane, l'88% dei pazienti aveva completato il trattamento con questo medicinale e il 4% lo aveva interrotto a causa di eventi avversi. Gran parte delle reazioni avverse era di entità da lieve a moderata.

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine descrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**
Infezioni ed infestazioni	Infezione del tratto urinario	Infezione vaginale Cistite			
Disturbi psichiatrici					Insonnia* Stato confusionale *
Patologie del sistema nervoso	Cefalea* Capogiri*				
Patologie dell'occhio			Edema della palpebra		
Patologie cardiache	Tachicardia	Palpitazione			

		Fibrillazione atriale			
Patologie vascolari				Crisi ipertensiva *	
Patologie gastrointestinali	Nausea* Costipazione * Diarrea*	Dispepsia Gastrite	Edema delle labbra		
Patologie epatobiliari		GGT aumentata AST aumentata ALT aumentata			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria Eruzione cutanea Eruzione cutanea maculare Eruzione cutanea papulare Prurito	Vasculite leucocitoclastica Porpora Angioedema *		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Gonfiore delle articolazioni			
Patologie renali e urinarie			Ritenzione urinaria*		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Prurito vulvovaginale			
Esami diagnostici		Aumento della pressione arteriosa			

*osservato nel corso dell'esperienza post-marketing

Popolazione pediatrica

La sicurezza di mirabegron compresse e sospensione orale è stata valutata in 86 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e meno di 18 anni con NDO nel corso di uno studio di titolazione della dose, della durata di 52 settimane, in aperto, controllato col basale, multicentrico. Le reazioni avverse osservate, riportate più comunemente nella popolazione pediatrica sono state infezione del tratto urinario, costipazione e nausea.

Nei pazienti pediatrici con NDO non sono state riportate reazioni avverse gravi.

Complessivamente, il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti è simile a quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, farmaci per frequenza urinaria e incontinenza, Codice ATC: G04BD12

Meccanismo d'azione

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

Nel corso della fase di accumulo dell'urina, ovvero quando l'urina si accumula nella vescica, la stimolazione dei nervi simpatici è prevalente. La noradrenalina viene rilasciata dalle terminazioni nervose, determinando per lo più l'attivazione dei recettori beta-adrenergici della muscolatura vescicale, e quindi il rilassamento della muscolatura liscia della vescica. Durante la fase di svuotamento la vescica è controllata prevalentemente dal sistema nervoso parasimpatico. L'acetilcolina, rilasciata dalle terminazioni nervose pelviche, stimola i recettori colinergici M2 e M3, inducendo la contrazione della vescica. L'attivazione della via M2 inibisce inoltre gli aumenti di cAMP indotti dai recettori adrenergici beta 3. Pertanto, la stimolazione dei recettori adrenergici beta 3 non deve interferire con il processo di svuotamento. Questo è stato confermato nel ratto con parziale ostruzione dell'uretra, dove mirabegron ha ridotto la frequenza delle contrazioni non inducenti lo svuotamento, senza influire sul volume di svuotamento per minzione, né sulla pressione di svuotamento o sul volume di urina residua.

Effetti farmacodinamici

Urodinamica
Betmiga alle dosi di 50 mg e 100 mg somministrato una volta al giorno per 12 settimane in soggetti maschi con sintomi delle basse vie urinarie (*lower urinary tract symptoms* - LUTS) e ostruzione cervico uretrale (BOO) non ha mostrato effetti sui parametri cistometrici ed è risultato sicuro e ben tollerato. Gli effetti di mirabegron sulla velocità massima di flusso e sulla pressione del detrusore alla velocità massima di flusso sono stati valutati in questo studio di urodinamica condotto su 200 pazienti maschi con LUTS e BOO. La somministrazione di mirabegron alle dosi di 50 mg e 100 mg una volta al giorno per 12 settimane non ha influito negativamente sulla velocità massima di flusso o sulla

pressione del detrusore alla velocità massima di flusso. In questo studio in pazienti maschi con LUTS/BOO, la variazione media aggiustata (SE) dal basale alla fine del trattamento nel volume residuo dopo svuotamento (mL) è stata rispettivamente di 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) per i gruppi placebo, mirabegron 50 mg e mirabegron 100 mg.

Effetto sull'intervallo QT
Betmiga alle dosi di 50 mg o 100 mg non ha avuto effetto sull'intervallo QT corretto individualmente per la frequenza cardiaca (QT *interval individually corrected* - intervallo QTcI) valutato sia per sesso sia nell'intero gruppo.

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

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

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

Effetti sulla pressione arteriosa nei pazienti pediatrici con NDO
Mirabegron può aumentare la pressione arteriosa nei pazienti pediatrici. Gli aumenti della pressione arteriosa possono essere maggiori nei bambini (di età compresa tra 3 e meno di 12 anni) rispetto agli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni). I valori pressori devono essere misurati al basale e periodicamente nel corso del trattamento con mirabegron.

Effetto sulla pressione intraoculare (intraocular pressure - IOP)
Mirabegron 100 mg somministrato una volta al giorno non ha evidenziato un aumento della IOP nei soggetti sani adulti dopo 56 giorni di trattamento. In uno studio di fase 1 di valutazione dell'effetto di Betmiga sulla IOP mediante tonometria ad applanazione di Goldmann in 310 soggetti sani, una dose di 100 mg di mirabegron è risultata non inferiore al placebo per l'endpoint primario della differenza di trattamento in termini di variazione media dal basale al giorno 56 nella IOP media/soggetto; il limite

superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, test a due code della differenza di trattamento tra mirabegron 100 mg e placebo era pari a 0,3 mmHg.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Gli endpoint di efficacia co-primari erano costituiti da: (1) variazione dal basale alla fine del trattamento del numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore e (2) variazione dal basale alla fine del trattamento del numero medio di minzioni per 24 ore in base a un diario delle minzioni completato nell'arco di 3 giorni. Mirabegron ha evidenziato miglioramenti statisticamente significativi verso placebo per entrambi gli endpoint co-primari nonché per gli endpoint secondari (vedere Tabelle 3 e 4).

Tabella 3: Endpoint di efficacia co-primari e secondari selezionati alla fine del trattamento per gli studi aggregati negli adulti

Parametro	Studi aggregati (046, 047, 074)	
	Placebo	**Mirabegron 50 mg**
Numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore (FAS-I) (endpoint co-primario)		
n	878	862
Valore basale medio	2,73	2,71
Variazione media rispetto al basale*	-1,10	-1,49
Differenza media verso placebo* (95% IC)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
Valore p	--	< 0,001‡
Numero medio di minzioni per 24 ore (FAS) (endpoint co-primario)		
n	1 328	1 324
Valore basale medio	11,58	11,70
Variazione media rispetto al basale*	-1,20	-1,75
Differenza media verso placebo* (95% IC)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Valore p	--	< 0,001‡
Volume di svuotamento medio (mL) per minzione (FAS) (endpoint secondario)		
n	1 328	1 322
Valore basale medio	159,2	159,0
Variazione media rispetto al basale*	9,4	21,4
Differenza media verso placebo* (95% IC)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Valore p	--	< 0,001‡
Livello medio di urgenza (FAS) (endpoint secondario)		
n	1 325	1 323
Valore basale medio	2,39	2,42
Variazione media rispetto al basale*	-0,15	-0,26
Differenza media verso placebo* (95% IC)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Valore p	--	< 0,001‡
Numero medio di episodi di incontinenza da urgenza per 24 ore (FAS-I) (endpoint secondario)		
n	858	834
Valore basale medio	2,42	2,42
Variazione media rispetto al basale*	-0,98	-1,38
Differenza media verso placebo* (95% IC)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Valore p	--	< 0,001‡
Numero medio di episodi di urgenza di grado 3 o 4 per 24 ore (FAS) (endpoint secondario)		
n	1 324	1 320
Valore basale medio	5,61	5,80
Variazione media rispetto al basale*	-1,29	-1,93
Differenza media verso placebo* (95% IC)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Valore p	--	< 0,001‡
Soddisfazione nei confronti del trattamento – Scala analogica visiva (FAS) (endpoint secondario)		
n	1 195	1 189
Valore basale medio	4,87	4,82
Variazione media rispetto al basale*	1,25	2,01
Differenza media verso placebo* (95% IC)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Valore p	--	< 0,001†

Gli studi aggregati erano costituiti dagli studi 046 (Europa / Australia), 047 (Nord America [NA]) e 074 (Europa / NA).
* Media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso e studio.
† Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 senza correzione della molteplicità.
‡ Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 con correzione della molteplicità.
FAS: Full analysis set, tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio in doppio cieco e con una misura delle minzioni nel diario al basale e almeno 1 diario delle visite post-basale con una misura delle minzioni.
FAS-I: Sottogruppo di FAS con almeno 1 episodio di incontinenza nel diario al basale.
IC: Intervallo di Confidenza

Tabella 4: Endpoint di efficacia co-primari e secondari selezionati alla fine del trattamento per gli studi 046, 047 e 074 negli adulti

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

Parametro	Studio 046			Studio 047		Studio 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
confidenza							
Valore p	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Volume di svuotamento medio (mL) per minzione (FAS) (endpoint secondario)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Valore basale medio	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Variazione media rispetto al basale*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Differenza media verso placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% Intervallo di confidenza	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
Valore p	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Livello medio di urgenza (FAS) (endpoint secondario)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Valore basale medio	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Variazione media rispetto al basale*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Differenza media verso placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% Intervallo di confidenza	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Valore p	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Numero medio di episodi di incontinenza da urgenza per 24 ore (FAS-I) (endpoint secondario)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Valore basale medio	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Variazione media rispetto al basale*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33

Parametro	Studio 046			Studio 047		Studio 074	
	Placebo	**Mirabegron 50 mg**	**Tolterodina ER 4 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**
Differenza media verso placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% Intervallo di confidenza	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Valore p	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Numero medio di episodi con gradi di urgenza 3 o 4 per 24 ore (FAS) (endpoint secondario)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Valore basale medio	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Variazione media rispetto al basale*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Differenza media verso placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% Intervallo di confidenza	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
Valore p	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Soddisfazione nei confronti del trattamento – Scala analogica visiva (FAS) (endpoint secondario)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Valore basale medio	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Variazione media rispetto al basale*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Differenza media verso placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% Intervallo di confidenza	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
Valore p	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso e regione geografica.
† Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 senza correzione della molteplicità.
‡ Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 con correzione della molteplicità.
§ Da un punto di vista statistico superiorità non significativa rispetto al placebo al livello 0,05 con correzione della molteplicità.
FAS: Full analysis set, tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio in doppio cieco e con calcolo delle minzioni nel diario al basale e almeno 1 diario delle visite post-basale con una misura delle minzioni.
FAS-I: Sottogruppo di FAS con almeno 1 episodio di incontinenza nel diario al basale.

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

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

Efficacia nei pazienti sottoposti o meno in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB
L'efficacia è stata dimostrata in pazienti sia sottoposti sia non sottoposti in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB. Mirabegron si è inoltre rivelato efficace nei pazienti che avevano sospeso in precedenza il trattamento con terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB per insufficiente efficacia (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Endpoint di efficacia co-primari per i pazienti adulti sottoposti in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB

	Studi unificati (046, 047, 074)		**Studio 046**		
Parametro	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Tolterodina ER 4 mg**
Pazienti sottoposti in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB					
Numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Valore basale medio	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Variazione media rispetto al basale*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Differenza media verso placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Numero medio di minzioni per 24 ore (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Valore basale medio	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Variazione media rispetto al basale*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Differenza media verso placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20

Parametro	Studi unificati (046, 047, 074)		Studio 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodina ER 4 mg
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pazienti sottoposti in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB che hanno interrotto il trattamento per insufficiente efficacia					
Numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Valore basale medio	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Variazione media rispetto al basale*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Differenza media verso placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Numero medio di minzioni per 24 ore (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Valore basale medio	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Variazione media rispetto al basale*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Differenza media verso placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Gli studi unificati erano costituiti dagli studi 046 (Europa / Australia), 047 (Nord America [NA]) e 074 (Europa / NA).
*Media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso, studio, sottogruppo, sottogruppo di interazione di trattamento per gli Studi Riuniti e media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso, regione geografica, sottogruppo e sottogruppo di interazione di trattamento per lo studio 046.
FAS: Full analysis set, tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio in doppio cieco e con una misura delle minzioni nel diario al basale e almeno 1 diario delle visite post-basale con misura delle minzioni.
FAS-I: Sottogruppo di FAS con almeno 1 episodio di incontinenza nel diario al basale.

Iperattività detrusoriale neurogena nei pazienti pediatrici
L'efficacia di mirabegron compresse e sospensione orale è stata valutata nel corso di uno studio di titolazione della dose della durata di 52 settimane, in aperto, controllato col basale, multicentrico per il trattamento di NDO nei pazienti pediatrici. I pazienti presentavano una diagnosi di NDO con contrazioni involontarie del detrusore con aumento della pressione del detrusore maggiore di 15 cm H_2O ed erano stati sottoposti a cateterismo intermittente pulito (*clean intermittent catheterization* - CIC). I pazienti di peso ≥ 35 kg sono stati trattati con compresse e i pazienti di peso < 35 kg (o ≥ 35 kg ma non in grado di tollerare le compresse) sono stati trattati con sospensione orale. Mirabegron è stato somministrato a tutti i pazienti per via orale una volta al giorno con cibo. La dose iniziale (PED25) era una compressa da 25 mg o 3-6 mL di sospensione orale (a seconda del peso del paziente). Questa dose è stata titolata fino a PED50, una compressa da 50 mg o 6-11 mL di sospensione orale (a seconda del peso corporeo). Il periodo di titolazione della dose è stato di massimo 8 settimane, seguito da un periodo di mantenimento della dose di almeno 52 settimane.

Complessivamente 86 pazienti di età compresa tra 3 e meno di 18 anni sono stati trattati con mirabegron. Di questi, 71 pazienti hanno portato a termine il trattamento fino alla settimana 24 e 70 hanno portato a termine 52 settimane di trattamento. Complessivamente 68 pazienti presentavano

misurazioni urodinamiche valide per la valutazione dell'efficacia. La popolazione in studio includeva 39 (45,3%) soggetti maschili e 47 (54,7%) soggetti femminili. La dose di mantenimento ottimizzata in questa popolazione in studio includeva il 94% dei pazienti alla dose massima e il 6% dei pazienti alla dose iniziale.

Le condizioni mediche pre-esistenti più comuni (in più del 10% di tutti i pazienti) correlate a NDO nei bambini e negli adolescenti inclusi nello studio erano anomalia congenita del sistema nervoso centrale (rispettivamente 54,5% e 48,4%), mielomeningocele (rispettivamente 27,3% e 19,4%) e spina bifida (rispettivamente 10,9% e 12,9%). Il 12,9% degli adolescenti presentava una lesione del midollo spinale.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione dal basale nella capacità cistometrica massima (*maximum cystometric capacity* - MCC) dopo 24 settimane di trattamento con mirabegron. In tutti i gruppi di pazienti sono stati osservati miglioramenti della MCC (vedere Tabella 6).

Tabella 6: Endpoint primario di efficacia in pazienti pediatrici con NDO

Parametro	**Bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni (N=43)* Media (DS)**	**Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (N=25)* Media (DS)**
Capacità cistometrica massima (mL)		
Basale	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Settimana 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Variazione dal basale	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
Intervallo di confidenza del 95%	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

* N è il numero di pazienti che hanno assunto almeno una dose e hanno fornito valori validi per la MCC al basale e alla settimana 24.

Gli endpoint secondari di efficacia erano la variazione della compliance vescicale dal basale, il numero di contrazioni del detrusore iperattivo, la pressione del detrusore alla fine del riempimento della vescica, il volume della vescica prima della prima contrazione del detrusore, il volume massimo di urina dopo cateterizzazione al giorno e il numero di episodi di perdite al giorno dopo 24 settimane di trattamento con mirabegron (vedere Tabella 7).

Tabella 7: Endpoint secondari di efficacia in pazienti pediatrici con NDO

Parametro	Bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni (N=43)* Media (DS)	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (N=25)* Media (DS)
Compliance vescicale (mL/cm H_2O)†		
Basale	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Settimana 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Variazione dal basale	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
Intervallo di confidenza del 95%	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)
Numero di contrazioni del detrusore iperattivo (> 15 cm H_2O)†		
Basale	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Settimana 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Variazione dal basale	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
Intervallo di confidenza del 95%	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
Pressione del detrusore (cm H_2O) alla fine del riempimento della vescica†		
Basale	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Settimana 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Variazione dal basale	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
Intervallo di confidenza del 95%	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)
Volume della vescica prima della prima contrazione del detrusore (> 15 cm H_2O)†		
Basale	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Settimana 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Variazione dal basale	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
Intervallo di confidenza del 95%	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
Volume massimo di urina dopo cateterizzazione al giorno (mL)†		
Basale	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Settimana 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Variazione dal basale	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
Intervallo di confidenza del 95%	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
Numero di episodi di perdite al giorno†		
Basale	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Settimana 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Variazione dal basale	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
Intervallo di confidenza del 95%	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

* N è il numero di pazienti che hanno assunto almeno una dose e hanno fornito valori validi per la MCC al basale e alla settimana 24.

† Numero di pazienti (bambini/adolescenti) con dati disponibili sia al basale sia alla settimana 24; compliance vescicale: n=33/21; numero di contrazioni del detrusore iperattivo: n=36/22; pressione del detrusore alla fine del riempimento della vescica: n=36/22; volume della vescica prima della prima contrazione del detrusore: n=38/24; volume massimo di urina dopo cateterizzazione al giorno: n=41/23; numero di episodi di perdite al giorno: n=26/21.

Gli endpoint dei questionari riportati dal paziente o dal medico includevano accettabilità, variazione dal basale del questionario sull'incontinenza pediatrica (*Pediatric Incontinence Questionnaire* - PIN-Q), variazione dal basale della scala dell'impressione globale del paziente sulla gravità (*Patient Global Impression of Severity Scale* - PGI-S) e impressione globale del cambiamento dal punto di vista del medico (*Clinician Global Impression of Change* - CGI-C) (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Endpoint dei questionari riportati dal paziente o dal medico in pazienti pediatrici con NDO

Parametro	Bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni (N=43)* Media (DS)	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (N=25)* Media (DS)
Punteggio del questionario sull'incontinenza pediatrica (PIN-Q)†		
Basale	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Settimana 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Variazione dal basale	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
Intervallo di confidenza del 95%	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
Punteggio totale della scala dell'impressione globale del paziente sulla gravità (PGI-S)†		
Basale	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Settimana 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Variazione dal basale	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
Intervallo di confidenza del 95%	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
Totale dell'impressione globale del cambiamento dal punto di vista del medico (CGI-C) alla settimana 24, N (%)†		
Migliorato moltissimo	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Migliorato molto	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Migliorato minimamente	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Nessuna variazione	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Peggiorato minimamente	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Peggiorato molto	0	0
Peggiorato moltissimo	0	0

* N è il numero di pazienti che hanno assunto almeno una dose e hanno fornito valori validi per la MCC al basale e alla settimana 24.

† Numero di pazienti (bambini/adolescenti) con dati disponibili sia al basale sia alla settimana 24. Punteggio PIN-Q: n=24/21; punteggio totale PGI-S: n=25/22; totale di CGI-C alla settimana 24: n=41/24.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinunciato all'obbligo di presentare i risultati degli studi con Betmiga in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione "Trattamento della sindrome della vescica iperattiva idiopatica" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Adulti

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

Popolazione pediatrica

Il T_{max} mediano di mirabegron dopo la somministrazione orale di una dose singola di mirabegron compresse o sospensione orale in pazienti a stomaco pieno era di 4-5 ore. L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha previsto che il T_{max} mediano di mirabegron compresse o sospensione orale allo *steady state* fosse di 3-4 ore.

La biodisponibilità della formulazione sospensione orale è inferiore a quella della compressa. Il rapporto dell'esposizione media della popolazione (AUC_{tau}) tra la sospensione orale e la compressa è di circa il 45%.

Effetto del cibo sull'assorbimento

Adulti

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

Popolazione pediatrica

Il modello di farmacocinetica di popolazione ha previsto che i pazienti trattati con mirabegron a stomaco pieno avrebbero allo *steady state* un'AUC_{tau} del 44,7% rispetto a una dose uguale somministrata a digiuno. Questo valore è coerente con i risultati di AUC_{inf} osservati negli studi degli effetti del cibo sulla dose singola di mirabegron. Nello studio pediatrico di fase 3, mirabegron è stato somministrato con cibo e ha dimostrato sia sicurezza sia efficacia. Le raccomandazioni sul dosaggio sono basate sulle esposizioni previste a stomaco pieno. Pertanto, nei pazienti pediatrici, mirabegron deve essere assunto con cibo alla dose raccomandata.

Distribuzione

Adulti

Mirabegron viene ampiamente distribuito. Il volume di distribuzione allo *steady state* (V_{ss}) è pari a circa 1 670 l. Mirabegron si lega (per circa il 71%) alle proteine plasmatiche umane ed evidenzia un'affinità moderata per l'albumina e l'alfa-1 glicoproteina acida. Mirabegron si distribuisce negli eritrociti. Le concentrazioni eritrocitarie *in vitro* di ^{14}C-mirabegron sono risultate circa 2 volte superiori rispetto a quelle plasmatiche.

Popolazione pediatrica

Il volume di distribuzione di mirabegron è risultato relativamente ampio e in aumento con l'incremento del peso corporeo, in linea con i principi allometrici basati sull'analisi di farmacocinetica di popolazione. Età, sesso e popolazione di pazienti non hanno influito sul volume di distribuzione dopo aver tenuto conto delle possibili differenze di peso corporeo.

Biotrasformazione

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

di fase 2 che rappresentano rispettivamente il 16% e l'11% dell'esposizione totale. Questi metaboliti non sono farmacologicamente attivi.

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

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

Polimorfismo del CYP2D6
In soggetti sani adulti che sono genotipicamente scarsi metabolizzatori dei substrati del CYP2D6 (utilizzati in sostituzione dell'inibizione del CYP2D6), la C_{max} e l'AUC_{inf} medie di una dose singola di 160 mg della formulazione mirabegron IR sono state14% e 19% superiori che nei forti metabolizzatori, indicando che il polimorfismo genetico CYP2D6 ha un impatto minimo sull'esposizione plasmatica media a mirabegron. L'interazione di mirabegron con un inibitore noto del CYP2D6 non è prevedibile e non è stata studiata. Non è necessario un aggiustamento della dose di mirabegron quando viene somministrato con inibitori del CYP2D6 o in pazienti adulti scarsi metabolizzatori di CYP2D6.

<u>Eliminazione</u>

Adulti

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

Popolazione pediatrica

È stato previsto un aumento della *clearance* di mirabegron in pazienti con incremento del peso corporeo, in linea con i principi allometrici basati sull'analisi di farmacocinetica di popolazione. Sul parametro di *clearance* apparente hanno influito significativamente la dose, la formulazione e gli effetti del cibo sulla biodisponibilità relativa. I valori di *clearance* apparente erano altamente variabili ma generalmente simili tra i bambini e gli adolescenti, nonostante le differenze di peso corporeo, a causa di questi effetti sulla biodisponibilità.

<u>Età</u>

Adulti

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

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di età compresa tra 3 e meno di 18 anni, non è stato previsto che l'età esercitasse alcuna influenza sui parametri chiave di farmacocinetica di mirabegron dopo aver tenuto conto delle differenze di peso corporeo. I modelli che includevano l'età non hanno determinato miglioramenti significativi del modello di farmacocinetica di popolazione pediatrica, a indicare che l'inclusione del peso corporeo era sufficiente a compensare le differenze dovute all'età nella farmacocinetica di mirabegron.

Sesso

Adulti

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

Popolazione pediatrica

Il sesso non ha esercitato alcuna influenza significativa sulla farmacocinetica di mirabegron nella popolazione pediatrica di età compresa tra 3 e meno di 18 anni.

Etnia

La farmacocinetica di mirabegron negli adulti non è influenzata dall'etnia.

Compromissione renale

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 100 mg di Betmiga in volontari adulti con compromissione renale in forma lieve (eGFR-MDRD da 60 a 89 mL/min/1,73 m^2 secondo la stima dello studio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)), la C_{max} e l'AUC medie di mirabegron sono aumentate rispettivamente del 6% e del 31% rispetto ai volontari adulti con funzione renale normale. Nei volontari adulti con compromissione renale moderata (eGFR--MDRD da 30 a 59 mL/min/1,73 m^2), la C_{max} e l'AUC sono aumentate rispettivamente del 23% e del 66%. Nei volontari adulti con compromissione renale severa (eGFR-MDRD- da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2), la C_{max} e l'AUC medie sono risultate superiori rispettivamente del 92% e del 118%. Mirabegron non è stato studiato in pazienti con ESRD (eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2) o pazienti che richiedono emodialisi.

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Il profilo di sicurezza complessivo osservato in ratti giovani era paragonabile a quello osservato negli animali adulti. Gli studi di sicurezza a dose ripetuta condotti nei ratti giovani non hanno mostrato effetti sullo sviluppo fisico o sulla maturazione sessuale. La somministrazione di mirabegron dallo svezzamento fino alla maturazione sessuale non ha avuto effetti sulla capacità di accoppiamento, sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale. La somministrazione di mirabegron ha aumentato la lipolisi e il consumo di cibo nei ratti giovani.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse

Macrogol 8 000 e 2 000 000
Idrossipropilcellulosa
Butilidrossitoluene
Magnesio stearato

Rivestimento

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato:
Ipromellosa 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato:
Ipromellosa 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8 000
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alu-alu in astucci contenenti 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 8 mg/mL granulato per sospensione orale a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flacone contiene 8,3 g di mirabegron granulato per sospensione orale a rilascio prolungato (830 mg di mirabegron).

Dopo la ricostituzione, un flacone contiene 105 mL di sospensione orale. Ciascun mL di sospensione orale contiene 8 mg di mirabegron.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni mL di sospensione orale contiene 0,5 mg di etilidrossibenzoato (E214)
Ogni mL di sospensione orale contiene 1,4 mg di metilidrossibenzoato (E218)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato per sospensione orale a rilascio prolungato.

Granulato di colore giallastro-bianco.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato è indicato per il trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogena (*neurogenic detrusor overactivity* - NDO) in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e meno di 18 anni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ai pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e meno di 18 anni con NDO è possibile somministrare Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato o Betmiga compresse a rilascio prolungato a una dose basata sul peso corporeo del paziente.

La dose raccomandata di Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato è determinata in base al peso del paziente e deve essere somministrata una volta al giorno con cibo. Il trattamento deve essere cominciato alla dose iniziale raccomandata. Successivamente, la dose può essere aumentata fino alla dose minima efficace. Non superare la dose massima. I pazienti che raggiungono o superano i 35 kg di peso durante il trattamento possono passare dalla sospensione orale alla formulazione in compressa se sono in grado di deglutire le compresse. I pazienti a cui è stata somministrata la dose di sospensione orale da 6 mL possono passare alla dose in compressa da 25 mg e i pazienti a cui è stata somministrata la dose di sospensione orale da 10 mL possono passare alla dose in compressa da 50 mg. Durante la terapia a lungo termine, i pazienti devono essere valutati periodicamente, almeno una volta all'anno o più spesso, se indicato, per la prosecuzione del trattamento e per un potenziale aggiustamento della dose.

La seguente tabella fornisce le dosi per la sospensione orale in base all'intervallo del peso corporeo.

Tabella 1: Raccomandazioni per le dosi giornaliere di sospensione orale per pazienti pediatrici con NDO, di età compresa tra 3 e meno di 18 anni, in base al peso corporeo del paziente

Intervallo del peso corporeo (kg)	Dose iniziale (mL)	Dose massima (mL)
Da 11 a < 22	3	6
Da 22 a < 35	4	8
≥ 35	6	10

I pazienti devono essere istruiti ad assumere eventuali dosi dimenticate, a meno che siano trascorse più di 12 ore dalla dose dimenticata. Se sono trascorse più di 12 ore, la dose dimenticata può essere omessa e deve essere assunta la dose successiva all'orario abituale.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica
Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con malattia renale in fase terminale (*end stage renal disease* - ESRD) (velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate* - eGFR) < 15 mL/min/1,73 m^2), pazienti che hanno necessità di emodialisi o pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di ChildPugh) e, quindi, non è raccomandato l'uso in queste popolazioni di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

La seguente tabella fornisce raccomandazioni per le dosi giornaliere per pazienti pediatrici con NDO, di età compresa tra 3 e meno di 18 anni, con compromissione renale o epatica, in base al peso corporeo (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Tabella 2: Raccomandazioni per le dosi giornaliere di sospensione orale per pazienti pediatrici con NDO, di età compresa tra 3 e meno di 18 anni, con compromissione renale o epatica, in base al peso corporeo del paziente

Parametro	Classificazione	Intervallo del peso corporeo (kg)	Dose iniziale (mL)	Dose massima (mL)
Compromissione renale(1)	Lieve/Moderata*	Da 11 a < 22	3	6
		Da 22 a < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Severa**	Da 11 a < 22	3	3
		Da 22 a < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	ESRD	Non raccomandata		
Compromissione epatica(2)	Lieve*	Da 11 a < 22	3	6
		Da 22 a < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Moderata**	Da 11 a < 22	3	3
		Da 22 a < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Severa	Non raccomandata		

1. Lieve/Moderata: eGFR da 30 a 89 mL/min/1,73 m^2; Severa: eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2; ESRD: eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2. Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.
2. Lieve: Classe A di Child-Pugh; Moderata: Classe B di Child-Pugh; Severa: Classe C di Child-Pugh.

* In pazienti con compromissione renale da lieve a moderata o con compromissione epatica lieve che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A, la dose raccomandata non supera la dose iniziale.

** L'uso di questo medicinale non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa o compromissione epatica moderata che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A.

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di mirabegron nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

Mirabegron granulato per sospensione orale a rilascio prolungato è per uso orale e deve essere assunto una volta al giorno con cibo.

Il granulato deve essere ricostituito con 100 mL di acqua prima della somministrazione. Se è in dotazione un bicchiere dosatore, deve essere utilizzato per misurare il volume di acqua per la ricostituzione. Le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione sono riportate nel paragrafo 6.6. Dopo la ricostituzione, la sospensione orale è una sospensione di colore giallo-brunastro pallido.

Per misurare e somministrare la dose corretta devono essere utilizzati la siringa per somministrazione orale e l'adattatore in dotazione con Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione renale

Mirabegron non è stato studiato in pazienti con ESRD (eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2) o in pazienti che richiedono emodialisi e, quindi, non è raccomandato l'uso in questa popolazione di pazienti. I dati in pazienti con compromissione renale severa (eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2) sono limitati; in base a studi di farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2) in questa popolazione è raccomandata una dose che non superi la dose iniziale. L'uso di questo medicinale non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

Mirabegron non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa (Classe C di Child-Pugh) e, quindi, non è raccomandato l'uso in questa popolazione di pazienti. L'uso di questo medicinale non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafo 4.5).

Ipertensione

Mirabegron può aumentare la pressione arteriosa nei pazienti pediatrici. Gli aumenti della pressione arteriosa possono essere maggiori nei bambini (di età compresa tra 3 e meno di 12 anni) rispetto agli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni). I valori pressori devono essere misurati al basale e periodicamente nel corso del trattamento con mirabegron.

Pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito

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

Pazienti con ostruzione cervico uretrale e pazienti che assumono medicinali antimuscarinici per la vescica iperattiva (*overactive bladder* - OAB)

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

Eccipienti

Mirabegron granulato per sospensione orale a rilascio prolungato contiene etilidrossibenzoato (E214) e metilidrossibenzoato (E218), che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 10 mL di sospensione orale, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Dati *in vitro*

Mirabegron viene trasportato e metabolizzato attraverso molteplici vie. Mirabegron è un substrato per il citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirrilcolinesterasi, uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT), il trasportatore di membrana in direzione extra-cellulare P-glicoproteina (P-gp) e il trasportatore in direzione intra-cellulare di cationi organici (OCT) OCT1, OCT2 e OCT3. Studi con mirabegron su microsomi epatici umani ed enzimi CYP ricombinanti umani hanno dimostrato che mirabegron è un inibitore del CYP2D6 moderato e tempo-dipendente e un debole inibitore del CYP3A. A elevate concentrazioni mirabegron ha inibito il trasporto di farmaci mediato da P-gp.

Dati *in vivo*

Interazione tra farmaci
L'effetto della co-somministrazione di farmaci sulla farmacocinetica di mirabegron e l'effetto di mirabegron sulla farmacocinetica di altri farmaci sono stati valutati in studi a dosi singole e a dosi ripetute. Gran parte delle interazioni tra farmaci è stata studiata somministrando mirabegron alla dose di 100 mg come compressa a sistema di assorbimento orale controllato (*oral controlled absorption system* - OCAS). Studi di interazione di mirabegron con metoprololo e con metformina hanno utilizzato mirabegron a rilascio immediato (*immediate-release* - IR) 160 mg.

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

Effetto degli inibitori enzimatici
L'esposizione a mirabegron (*area under the curve* - AUC) era aumentata di 1,8 volte in presenza di potenti inibitori di CYP3A/P-gp ketoconazolo in volontari sani. Quando mirabegron è co-somministrato con inibitori del CYP3A e/o P-gp non è richiesto un aggiustamento della dose. D'altra parte, in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (eGFR da 30 a 89 mL/min/1,73 m^2) o compromissione epatica lieve (Classe A di Child-Pugh) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A, come itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir e claritromicina, la dose raccomandata non supera la dose iniziale (vedere paragrafo 4.2). Mirabegron non è raccomandato in pazienti con compromissione renale severa (eGFR da 15 a 29 mL/min/1,73 m^2) o in pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B di Child-Pugh) che ricevono contemporaneamente potenti inibitori del CYP3A (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Effetto degli induttori enzimatici
Sostanze che sono induttori del CYP3A o del P-gp riducono le concentrazioni plasmatiche di mirabegron. Non sono necessari aggiustamenti della dose quando mirabegron viene somministrato con rifampicina o altri induttori del CYP3A o P-gp a dosi terapeutiche.

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

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

Deve essere usata cautela nel caso in cui mirabegron venga co-somministrato con medicinali con stretto indice terapeutico e metabolizzati in misura significativa dal CYP2D6, come tioridazina, antiaritmici del Tipo 1C (ad es. flecainide, propafenone) e antidepressivi triciclici (ad es. imipramina, desipramina). Deve essere usata cautela anche nel caso in cui mirabegron sia co-somministrato con substrati del CYP2D6 la cui dose deve essere titolata singolarmente.

Effetto di mirabegron sui trasportatori
Mirabegron è un debole inibitore del Pgp. In volontari sani, mirabegron aumenta la C_{max} e l'AUC rispettivamente del 29% e del 27% della digossina, substrato del Pgp. In pazienti che stanno iniziando ad assumere l'associazione di mirabegron e digossina, deve essere inizialmente prescritta la dose minore di digossina. Le concentrazioni sieriche di digossina devono essere monitorate e utilizzate per la titolazione del dosaggio della digossina per ottenere l'effetto clinico desiderato. Deve essere tenuto in considerazione il potenziale di inibizione di mirabegron nei confronti del Pgp quando mirabegron è combinato con substrati sensibili al Pgp, ad es. dabigatran.

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato non è raccomandato in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di mirabegron in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

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

Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di mirabegron compresse è stata valutata in 8 433 pazienti adulti con OAB, dei quali 5 648 avevano ricevuto almeno una dose di mirabegron nel corso delle fasi 2/3 del programma clinico, e 622 pazienti avevano ricevuto mirabegron per almeno 1 anno (365 giorni). Nei tre studi di fase 3, in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 12 settimane, l'88% dei pazienti aveva completato il trattamento con questo medicinale e il 4% lo aveva interrotto a causa di eventi avversi. Gran parte delle reazioni avverse era di entità da lieve a moderata.

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Prurito vulvovaginale			
Esami diagnostici		Aumento della pressione arteriosa			

*osservato nel corso dell'esperienza post-marketing

Popolazione pediatrica

La sicurezza di mirabegron sospensione orale e compresse è stata valutata in 86 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e meno di 18 anni con NDO nel corso di uno studio di titolazione della dose, della durata di 52 settimane, in aperto, controllato col basale, multicentrico. Le reazioni avverse osservate, riportate più comunemente nella popolazione pediatrica sono state infezione del tratto urinario, costipazione e nausea.

Nei pazienti pediatrici con NDO non sono state riportate reazioni avverse gravi.

Complessivamente, il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti è simile a quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, farmaci per frequenza urinaria e incontinenza, Codice ATC: G04BD12

Meccanismo d'azione

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

Nel corso della fase di accumulo dell'urina, ovvero quando l'urina si accumula nella vescica, la stimolazione dei nervi simpatici è prevalente. La noradrenalina viene rilasciata dalle terminazioni nervose, determinando per lo più l'attivazione dei recettori beta-adrenergici della muscolatura vescicale, e quindi il rilassamento della muscolatura liscia della vescica. Durante la fase di svuotamento dell'urina, la vescica è controllata prevalentemente dal sistema nervoso parasimpatico. L'acetilcolina, rilasciata dalle terminazioni nervose pelviche, stimola i recettori colinergici M2 e M3, inducendo la contrazione della vescica. L'attivazione della via M2 inibisce inoltre gli aumenti di cAMP indotti dai recettori adrenergici beta 3. Pertanto, la stimolazione dei recettori adrenergici beta 3 non deve interferire con il processo di svuotamento. Questo è stato confermato nel ratto con parziale ostruzione dell'uretra, dove mirabegron ha ridotto la frequenza delle contrazioni non inducenti lo svuotamento, senza influire sul volume di svuotamento per minzione, né sulla pressione di svuotamento o sul volume di urina residua.

Effetti farmacodinamici

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

Effetto sull'intervallo QT
Mirabegron alle dosi di 50 mg o 100 mg non ha avuto effetto sull'intervallo QT corretto individualmente per la frequenza cardiaca (QT *interval individually corrected* - intervallo QTcI) valutato sia per sesso sia nell'intero gruppo.

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

dose di 50 mg, la differenza media rispetto a placebo nell'intervallo QTcI a 5 ore dalla dose era 3,67 msec (limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, test a una coda, 5,72 msec). Nei soggetti maschili, la differenza era 2,89 msec (limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, test a una coda, 4,90 msec). A una dose di 200 mg di mirabegron, l'intervallo QTcI non ha superato 10 msec in qualsiasi momento nei soggetti maschili, mentre nei soggetti di sesso femminile il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, test a una coda, ha superato 10 msec tra 0,5 e 6 ore, con una differenza massima verso placebo a 5 ore dove l'effetto medio era pari a 10,42 msec (limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95%, test a una coda, 13,44 msec). I risultati relativi a QTcF e QTcIf erano coerenti con l'intervallo QTcI.

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

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

Effetti sulla pressione arteriosa nei pazienti pediatrici con NDO
Mirabegron può aumentare la pressione arteriosa nei pazienti pediatrici. Gli aumenti della pressione arteriosa possono essere maggiori nei bambini (di età compresa tra 3 e meno di 12 anni) rispetto agli adolescenti (di età compresa tra 12 e meno di 18 anni). I valori pressori devono essere misurati al basale e periodicamente nel corso del trattamento con mirabegron.

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

Gli endpoint di efficacia co-primari erano costituiti da: (1) variazione dal basale alla fine del trattamento del numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore; (2) variazione dal basale alla fine del trattamento del numero medio di minzioni per 24 ore in base a un diario delle minzioni completato nell'arco di 3 giorni. Mirabegron ha evidenziato miglioramenti statisticamente significativi verso placebo per entrambi gli endpoint co-primari nonché per gli endpoint secondari (vedere Tabelle 3 e 4).

Tabella 3: Endpoint di efficacia co-primari e secondari selezionati alla fine del trattamento per gli studi aggregati negli adulti

Parametro	Studi aggregati (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numero medio di episodi di incontinenza per 24 ore (FAS-I) (endpoint co-primario)		
n	878	862
Valore basale medio	2,73	2,71
Variazione media rispetto al basale*	-1,10	-1,49
Differenza media verso placebo* (IC 95%)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
Valore p	--	< 0,001‡
Numero medio di minzioni per 24 ore (FAS) (endpoint co-primario)		
n	1 328	1 324
Valore basale medio	11,58	11,70
Variazione media rispetto al basale*	-1,20	-1,75
Differenza media verso placebo* (IC 95%)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
Valore p	--	< 0,001‡
Volume di svuotamento medio (mL) per minzione (FAS) (endpoint secondario)		
n	1 328	1 322
Valore basale medio	159,2	159,0
Variazione media rispetto al basale*	9,4	21,4
Differenza media verso placebo* (IC 95%)	--	11,9 (8,3; 15,5)
Valore p	--	< 0,001‡
Livello medio di urgenza (FAS) (endpoint secondario)		
n	1 325	1 323
Valore basale medio	2,39	2,42
Variazione media rispetto al basale*	-0,15	-0,26
Differenza media verso placebo* (IC 95%)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
Valore p	--	< 0,001‡
Numero medio di episodi di incontinenza da urgenza per 24 ore (FAS-I) (endpoint secondario)		
n	858	834
Valore basale medio	2,42	2,42
Variazione media rispetto al basale*	-0,98	-1,38
Differenza media verso placebo* (IC 95%)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
Valore p	--	< 0,001‡
Numero medio di episodi di urgenza di grado 3 o 4 per 24 ore (FAS) (endpoint secondario)		
n	1 324	1 320
Valore basale medio	5,61	5,80
Variazione media rispetto al basale*	-1,29	-1,93
Differenza media verso placebo* (IC 95%)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
Valore p	--	< 0,001‡
Soddisfazione nei confronti del trattamento – Scala analogica visiva (FAS) (endpoint secondario)		
n	1 195	1 189
Valore basale medio	4,87	4,82
Variazione media rispetto al basale*	1,25	2,01
Differenza media verso placebo* (IC 95%)	--	0,76 (0,52; 1,01)
Valore p	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

IC: Intervallo di Confidenza

Tabella 4: Endpoint di efficacia co-primari e secondari selezionati alla fine del trattamento per gli studi 046, 047 e 074 negli adulti

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

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

Parametro	Studio 046			Studio 047		Studio 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Valore p	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Numero medio di episodi di urgenza di grado 3 o 4 per 24 ore (FAS) (endpoint secondario)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Valore basale medio	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Variazione media rispetto al basale*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Differenza media verso placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
Valore p	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Soddisfazione nei confronti del trattamento – Scala analogica visiva (FAS) (endpoint secondario)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Valore basale medio	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Variazione media rispetto al basale*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Differenza media verso placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Intervallo di confidenza del 95%	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
Valore p	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso e regione geografica.
† Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 senza correzione della molteplicità.
‡ Significativamente superiore, da un punto di vista statistico, rispetto al placebo al livello 0,05 con correzione della molteplicità.
§ Da un punto di vista statistico superiorità non significativa rispetto al placebo al livello 0,05 con correzione della molteplicità.
FAS: Full analysis set, tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio in doppio cieco e con una misura delle minzioni nel diario al basale e almeno 1 diario delle visite post-basale con una misura delle minzioni.
FAS-I: Sottogruppo di FAS con almeno 1 episodio di incontinenza nel diario al basale.

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

dimostrato il mantenimento dell'efficacia durante l'intero periodo di trattamento della durata di 1 anno.

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

Efficacia nei pazienti sottoposti o meno in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB
L'efficacia è stata dimostrata in pazienti sia sottoposti sia non sottoposti in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB. Mirabegron si è inoltre rivelato efficace nei pazienti che avevano sospeso in precedenza il trattamento con terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB per insufficiente efficacia (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Endpoint di efficacia co-primari per i pazienti adulti sottoposti in precedenza a terapia antimuscarinica per il trattamento della OAB

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

Parametro	Studi aggregati (046, 047, 074)		Studio 046		
	Placebo	**Mirabegron 50 mg**	**Placebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Tolterodina ER 4 mg**
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Numero medio di minzioni per 24 ore (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Valore basale medio	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Variazione media rispetto al basale*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Differenza media verso placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervallo di confidenza del 95%	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

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

* Media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso, studio, sottogruppo e sottogruppo di interazione di trattamento per gli Studi Aggregati e media dei minimi quadrati corretta per basale, sesso, regione geografica, sottogruppo e sottogruppo di interazione di trattamento per lo studio 046.
FAS: Full analysis set, tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno 1 dose del farmaco in studio in doppio cieco e con una misura delle minzioni nel diario al basale e almeno 1 diario delle visite post-basale con una misura delle minzioni.
FAS-I: Sottogruppo di FAS con almeno 1 episodio di incontinenza nel diario al basale.

Iperattività detrusoriale neurogena nei pazienti pediatrici
L'efficacia di mirabegron sospensione orale e compresse è stata valutata nel corso di uno studio di titolazione della dose della durata di 52 settimane, in aperto, controllato col basale, multicentrico per il trattamento di NDO nei pazienti pediatrici. I pazienti presentavano una diagnosi di NDO con contrazioni involontarie del detrusore con aumento della pressione del detrusore maggiore di 15 cm H_2O ed erano stati sottoposti a cateterismo intermittente pulito (*clean intermittent catheterization* - CIC). I pazienti di peso ≥ 35 kg sono stati trattati con compresse e i pazienti di peso < 35 kg (o ≥ 35 kg ma non in grado di tollerare le compresse) sono stati trattati con sospensione orale. Mirabegron è stato somministrato a tutti i pazienti per via orale una volta al giorno con cibo. La dose iniziale (PED25) era una compressa da 25 mg o 3-6 mL di sospensione orale (a seconda del peso del paziente). Questa dose è stata titolata fino a PED50, una compressa da 50 mg o 6-11 mL di sospensione orale (a seconda del peso corporeo). Il periodo di titolazione della dose è stato di massimo 8 settimane, seguito da un periodo di mantenimento della dose di almeno 52 settimane.

Complessivamente 86 pazienti di età compresa tra 3 e meno di 18 anni sono stati trattati con mirabegron. Di questi, 71 pazienti hanno portato a termine il trattamento fino alla settimana 24 e 70 hanno portato a termine 52 settimane di trattamento. Complessivamente 68 pazienti presentavano misurazioni urodinamiche valide per la valutazione dell'efficacia. La popolazione in studio includeva 39 (45,3%) soggetti maschili e 47 (54,7%) soggetti femminili. La dose di mantenimento ottimizzata in questa popolazione in studio includeva il 94% dei pazienti alla dose massima e il 6% dei pazienti alla dose iniziale.

Le condizioni mediche pre-esistenti più comuni (in più del 10% di tutti i pazienti) correlate a NDO nei bambini e negli adolescenti inclusi nello studio erano anomalia congenita del sistema nervoso centrale (rispettivamente 54,5% e 48,4%), mielomeningocele (rispettivamente 27,3% e 19,4%) e spina bifida (rispettivamente 10,9% e 12,9%). Il 12,9% degli adolescenti presentava una lesione del midollo spinale.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione dal basale nella capacità cistometrica massima (*maximum cystometric capacity* - MCC) dopo 24 settimane di trattamento con mirabegron. In tutti i gruppi di pazienti sono stati osservati miglioramenti della MCC (vedere Tabella 6).

Tabella 6: Endpoint primario di efficacia in pazienti pediatrici con NDO

Parametro	Bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni (N=43)* Media (DS)	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (N=25)* Media (DS)
Capacità cistometrica massima (mL)		
Basale	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Settimana 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Variazione dal basale	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
Intervallo di confidenza del 95%	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N è il numero di pazienti che hanno assunto almeno una dose e hanno fornito valori validi per la MCC al basale e alla settimana 24.

Gli endpoint secondari di efficacia erano la variazione della compliance vescicale dal basale, il numero di contrazioni del detrusore iperattivo, la pressione del detrusore alla fine del riempimento della vescica, il volume della vescica prima della prima contrazione del detrusore, il volume massimo di urina dopo cateterizzazione al giorno e il numero di episodi di perdite al giorno dopo 24 settimane di trattamento con mirabegron (vedere Tabella 7).

Tabella 7: Endpoint secondari di efficacia in pazienti pediatrici con NDO

Parametro	Bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni (N=43)* Media (DS)	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (N=25)* Media (DS)
Compliance vescicale (mL/cm H_2O)†		
Basale	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Settimana 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Variazione dal basale	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
Intervallo di confidenza del 95%	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Numero di contrazioni del detrusore iperattivo (> 15 cm H_2O)†		
Basale	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Settimana 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Variazione dal basale	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
Intervallo di confidenza del 95%	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Pressione del detrusore (cm H_2O) alla fine del riempimento della vescica†		
Basale	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Settimana 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Variazione dal basale	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
Intervallo di confidenza del 95%	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Volume della vescica prima della prima contrazione del detrusore (> 15 cm H_2O)†		
Basale	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Settimana 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Variazione dal basale	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
Intervallo di confidenza del 95%	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Volume massimo di urina dopo cateterizzazione al giorno (mL)†		
Basale	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Settimana 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Variazione dal basale	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
Intervallo di confidenza del 95%	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Numero di episodi di perdite al giorno†		
Basale	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Settimana 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Variazione dal basale	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)

Parametro	Bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni (N=43)* Media (DS)	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (N=25)* Media (DS)
Intervallo di confidenza del 95%	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N è il numero di pazienti che hanno assunto almeno una dose e hanno fornito valori validi per la MCC al basale e alla settimana 24.

† Numero di pazienti (bambini/adolescenti) con dati disponibili sia al basale sia alla settimana 24; compliance vescicale: n=33/21; numero di contrazioni del detrusore iperattivo: n=36/22; pressione del detrusore alla fine del riempimento della vescica: n=36/22; volume della vescica prima della prima contrazione del detrusore: n=38/24; volume massimo di urina dopo cateterizzazione al giorno: n=41/23; numero di episodi di perdite al giorno: n=26/21.

Gli endpoint dei questionari riportati dal paziente o dal medico includevano accettabilità, variazione dal basale del questionario sull'incontinenza pediatrica (*Pediatric Incontinence Questionnaire* - PIN-Q), variazione dal basale della scala dell'impressione globale del paziente sulla gravità (*Patient Global Impression of Severity Scale* - PGI-S) e impressione globale del cambiamento dal punto di vista del medico (*Clinician Global Impression of Change* - CGI-C) (vedere Tabella 8).

Tabella 8: Endpoint dei questionari riportati dal paziente o dal medico in pazienti pediatrici con NDO

Parametro	Bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni (N=43)* Media (DS)	Adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (N=25)* Media (DS)
Punteggio del questionario sull'incontinenza pediatrica (PIN-Q)†		
Basale	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Settimana 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Variazione dal basale	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
Intervallo di confidenza del 95%	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Punteggio totale della scala dell'impressione globale del paziente sulla gravità (PGI-S)†		
Basale	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Settimana 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Variazione dal basale	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
Intervallo di confidenza del 95%	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Totale dell'impressione globale del cambiamento dal punto di vista del medico (CGI-C) alla settimana 24, N (%)†		
Migliorato moltissimo	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Migliorato molto	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Migliorato minimamente	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Nessuna variazione	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Peggiorato minimamente	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Peggiorato molto	0	0
Peggiorato moltissimo	0	0

* N è il numero di pazienti che hanno assunto almeno una dose e hanno fornito valori validi per la MCC al basale e alla settimana 24.

† Numero di pazienti (bambini/adolescenti) con dati disponibili sia al basale sia alla settimana 24. Punteggio PIN-Q: n=24/21; punteggio totale PGI-S: n=25/22; totale di CGI-C alla settimana 24: n=41/24.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nell'indicazione "Trattamento della sindrome della vescica iperattiva idiopatica" (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Compresse

Adulti

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

Compresse o granulato per sospensione orale

Popolazione pediatrica

Il T_{max} mediano di mirabegron dopo la somministrazione orale di una dose singola di mirabegron sospensione orale o compresse in pazienti a stomaco pieno era di 4-5 ore. L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha previsto che il T_{max} mediano di mirabegron sospensione orale o compresse allo *steady state* fosse di 3-4 ore.

La biodisponibilità della formulazione sospensione orale è inferiore a quella della compressa. Il rapporto dell'esposizione media della popolazione (AUC_{tau}) tra la sospensione orale e la compressa è di circa il 45%.

Effetto del cibo sull'assorbimento

Compresse

Adulti

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

Compresse o granulato per sospensione orale

Popolazione pediatrica

Il modello di farmacocinetica di popolazione ha previsto che i pazienti trattati con mirabegron a stomaco pieno avrebbero allo *steady state* un'AUC_{tau} del 44,7% rispetto a una dose uguale somministrata a digiuno. Questo valore è coerente con i risultati di AUC_{inf} osservati negli studi degli effetti del cibo sulla dose singola di mirabegron. Nello studio pediatrico di fase 3, mirabegron è stato somministrato con cibo e ha dimostrato sia sicurezza sia efficacia. Le raccomandazioni sul dosaggio sono basate sulle esposizioni previste a stomaco pieno. Pertanto, nei pazienti pediatrici, mirabegron deve essere assunto con cibo alla dose raccomandata.

Distribuzione

Compresse

Adulti

Mirabegron viene ampiamente distribuito. Il volume di distribuzione allo *steady state* (V_{ss}) è pari a circa 1 670 l. Mirabegron si lega (per circa il 71%) alle proteine plasmatiche umane ed evidenzia un'affinità moderata per l'albumina e l'alfa-1 glicoproteina acida. Mirabegron si distribuisce negli eritrociti. Le concentrazioni eritrocitarie *in vitro* di ^{14}C-mirabegron sono risultate circa 2 volte superiori rispetto a quelle plasmatiche.

Compresse o granulato per sospensione orale

Popolazione pediatrica

Il volume di distribuzione di mirabegron è risultato relativamente ampio e in aumento con l'incremento del peso corporeo, in linea con i principi allometrici basati sull'analisi di farmacocinetica di popolazione. Età, sesso e popolazione di pazienti non hanno influito sul volume di distribuzione dopo aver tenuto conto delle possibili differenze di peso corporeo.

Biotrasformazione

Mirabegron viene metabolizzato attraverso molteplici vie che interessano la dealchilazione, l'ossidazione, la glucuronidazione (diretta) e l'idrolisi ammidica. Mirabegron è il principale componente circolante successivamente alla somministrazione di una dose singola di ^{14}C-mirabegron. Nel plasma umano degli adulti sono stati osservati due metaboliti principali; entrambi sono glucuronidi di fase 2 che rappresentano rispettivamente il 16% e l'11% dell'esposizione totale. Questi metaboliti non sono farmacologicamente attivi.

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

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

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

Eliminazione

Compresse

Adulti

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

Compresse o granulato per sospensione orale

Popolazione pediatrica

È stato previsto un aumento della *clearance* di mirabegron con l'incremento del peso corporeo, in linea con i principi allometrici basati sull'analisi di farmacocinetica di popolazione. Sul parametro di *clearance* apparente hanno influito significativamente la dose, la formulazione e gli effetti del cibo sulla biodisponibilità relativa. I valori di *clearance* apparente erano altamente variabili ma generalmente simili tra i bambini e gli adolescenti, nonostante le differenze di peso corporeo, a causa di questi effetti sulla biodisponibilità.

Età

Compresse

Adulti

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

Compresse o granulato per sospensione orale

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di età compresa tra 3 e meno di 18 anni, non è stato previsto che l'età esercitasse alcuna influenza sui parametri chiave di farmacocinetica di mirabegron dopo aver tenuto conto delle differenze di peso corporeo. I modelli che includevano l'età non hanno determinato miglioramenti significativi del modello di farmacocinetica di popolazione pediatrica, a indicare che l'inclusione del

peso corporeo era sufficiente a compensare le differenze dovute all'età nella farmacocinetica di mirabegron.

Sesso

Compresse

Adulti

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

Compresse o granulato per sospensione orale

Popolazione pediatrica

Il sesso non ha esercitato alcuna influenza significativa sulla farmacocinetica di mirabegron nella popolazione pediatrica di età compresa tra 3 e meno di 18 anni.

Etnia

La farmacocinetica di mirabegron negli adulti non è influenzata dall'etnia.

Compromissione renale

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 100 mg di mirabegron in volontari adulti con compromissione renale in forma lieve (eGFR-MDRD da 60 a 89 mL/min/1,73 m^2 secondo la stima dello studio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)), la C_{max} e l'AUC medie di mirabegron sono aumentate rispettivamente del 6% e del 31% rispetto ai volontari adulti con funzione renale normale. Nei volontari adulti con compromissione renale moderata (eGFR-MDRD da 30 to 59 mL/min/1,73 m^2), la C_{max} e l'AUC sono aumentate rispettivamente del 23% e del 66%. Nei volontari adulti con compromissione renale severa (eGFR-MDRD da 15 to 29 mL/min/1,73 m^2), la C_{max} e l'AUC medie sono risultate superiori rispettivamente del 92% e del 118%. Mirabegron non è stato studiato in pazienti con ESRD (eGFR < 15 mL/min/1,73 m^2) o pazienti che richiedono emodialisi.

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Mirabegron non ha causato effetti osservabili sui livelli di ormoni steroidei gonadotropi o sessuali. Inoltre, a dosi subletali (la dose equivalente umana è stata 19 volte superiore alla dose massima

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

Il profilo di sicurezza complessivo osservato in ratti giovani era paragonabile a quello osservato negli animali adulti. Gli studi di sicurezza a dose ripetuta condotti nei ratti giovani non hanno mostrato effetti sullo sviluppo fisico o sulla maturazione sessuale. La somministrazione di mirabegron dallo svezzamento fino alla maturazione sessuale non ha avuto effetti sulla capacità di accoppiamento, sulla fertilità o sullo sviluppo embriofetale. La somministrazione di mirabegron ha aumentato la lipolisi e il consumo di cibo nei ratti giovani.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio polistirene sulfonato
Acido cloridrico diluito
Gomma di xantano
Ipromellosa
Mannitolo (E421)
Magnesio stearato
Acesulfame potassico
Metilidrossibenzoato (E218)
Etilidrossibenzoato (E214)
Simeticone
Silice colloidale idratata

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flacone non aperto

3 anni

Dopo la ricostituzione

Conservare la sospensione ricostituita a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 28 giorni dalla data di preparazione della sospensione. Non refrigerare o congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare il flacone nel sacchetto ancora chiuso per proteggerlo dall'umidità fino al momento della ricostituzione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Esistono due confezioni di Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato e sono entrambe fornite con vari componenti per la ricostituzione. Una confezione contiene:

- Nella scatola: sacchetto, siringa per somministrazione orale da 5 mL, adattatore e foglio illustrativo
- Nel sacchetto: bicchiere dosatore, flacone (118 mL) in polietilene tereftalato (PET) color ambra con tappo a vite in polipropilene (PP) ed essiccante

L'altra confezione contiene:

- Nella scatola: sacchetto, siringa per somministrazione orale da 5 mL, adattatore e foglio illustrativo
- Nel sacchetto: flacone (118 mL) in polietilene tereftalato (PET) color ambra con tappo a vite in polipropilene (PP) ed essiccante

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Il bicchiere dosatore riporta una graduazione di 10 mL (max 60 mL) e la siringa per somministrazione orale riporta una graduazione di 0,1 mL e 0,5 mL (max 5 mL).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Conservare la siringa per somministrazione orale e l'adattatore in condizioni pulite e asciutte e proteggerli dalla luce solare e dal calore.

Usare il bicchiere dosatore (se in dotazione) per ricostituire il granulato prima della somministrazione (vedere di seguito per le istruzioni per la ricostituzione). Dopo la ricostituzione con 100 mL di acqua, la sospensione orale è una sospensione di colore giallo-brunastro pallido.

Dopo la ricostituzione del granulato, agitare energicamente il flacone per 1 minuto prima di ogni utilizzo. La siringa per somministrazione orale in dotazione con Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato deve essere utilizzata con l'adattatore per misurare e somministrare la dose corretta.

<u>Istruzioni per la ricostituzione</u>

1. Aprire la scatola ed estrarre il sacchetto, la siringa e l'adattatore. Conservare il flacone nel sacchetto ancora chiuso fino al momento della ricostituzione.
2. Quando si è pronti a eseguire la ricostituzione, aprire il sacchetto ed estrarre il flacone e il bicchiere dosatore.
3. Gettare il sacchetto vuoto e l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.
4. Picchiettare diverse volte la parte superiore del flacone chiuso per disperdere il granulato.
5. Posizionare il flacone su una superficie piana e togliere il tappo.
6. Misurare un totale di 100 mL di acqua e versarla nel flacone. Se è in dotazione un bicchiere dosatore, utilizzarlo per misurare innanzitutto 50 mL di acqua e versarli nel flacone. Usare nuovamente il bicchiere dosatore per misurare altri 50 mL di acqua e versarli nel flacone.
7. Rimettere il tappo al flacone. Agitare subito energicamente per 1 minuto, quindi lasciare riposare per 10-30 minuti. Agitare di nuovo energicamente per 1 minuto.
8. Annotare 28 giorni dalla data della ricostituzione sull'etichetta del flacone.
9. Posizionare il flacone su una superficie piana e togliere il tappo.

10. Premere con decisione l'adattatore nel collo del flacone.
11. Accertarsi che la parte superiore dell'adattatore sia allineata con la parte superiore del collo del flacone. L'adattatore deve rimanere nel collo del flacone fino alla fine del periodo di validità di 28 giorni.
12. Rimettere il tappo al flacone.

Pulizia della siringa per somministrazione orale

Dopo l'uso, pulire la siringa per somministrazione orale con acqua tiepida.
La siringa per somministrazione orale può essere usata per l'intero periodo di validità di 28 giorni dopo la prima apertura (vedere paragrafo 6.3).

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Gettare eventuale medicinale residuo 28 giorni dopo la ricostituzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Paesi Bassi

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

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

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

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

Ogni compressa contiene 25 mg di mirabegron

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PCSN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO PER BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

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

Ogni compressa contiene 50 mg di mirabegron

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN

NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

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

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
mirabegron

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

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 8 mg/mL granulato per sospensione orale a rilascio prolungato
mirabegron

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

Un flacone contiene 830 mg di mirabegron.
Dopo la ricostituzione, un flacone contiene 105 mL di sospensione orale. Ciascun mL di sospensione orale contiene 8 mg di mirabegron.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene (E214) e (E218).
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato per sospensione orale a rilascio prolungato
1 flacone contiene 8,3 g di granulato.
1 flacone e 1 bicchiere dosatore in un sacchetto, siringa per somministrazione orale da 5 mL,
1 adattatore.
105 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale dopo ricostituzione con 100 mL di acqua.
Agitare energicamente per 1 minuto prima di ogni utilizzo.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Conservare la sospensione ricostituita a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 28 giorni dalla ricostituzione.
Non refrigerare o congelare.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flacone nel sacchetto ancora chiuso per proteggerlo dall'umidità fino al momento della ricostituzione.

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

Gettare il medicinale inutilizzato dopo 28 giorni.

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

betmiga 8 mg/mL

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO INTERNO

SACCHETTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 8 mg/mL granulato per sospensione orale a rilascio prolungato
mirabegron

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato per sospensione orale a rilascio prolungato
1 Flacone
105 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

Non ingerire l'essiccante.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone nel sacchetto ancora chiuso fino al momento della ricostituzione.

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Betmiga 8 mg/mL granulato per sospensione orale a rilascio prolungato
mirabegron

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

Un flacone contiene 830 mg di mirabegron.
Dopo la ricostituzione, un flacone contiene 105 mL di sospensione orale. Ogni mL di sospensione orale contiene 8 mg di mirabegron.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene etilidrossibenzoato (E214) e metilidrossibenzoato (E218).
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granulato per sospensione orale a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso orale dopo ricostituzione con 100 mL di acqua.
Agitare energicamente per 1 minuto prima di ogni utilizzo.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Conservare la sospensione ricostituita a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 28 giorni dalla ricostituzione. Non refrigerare o congelare.

Smaltire dopo: _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flacone nel sacchetto ancora chiuso per proteggerlo dall'umidità fino al momento della ricostituzione.

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

Gettare il medicinale inutilizzato dopo 28 giorni.

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

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

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Betmiga e a cosa serve

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

Betmiga è usato per:
- il trattamento dei sintomi di una condizione chiamata vescica iperattiva negli adulti. Questi sintomi includono: improvvisa necessità di svuotare la vescica (cosiddetta urgenza); necessità di svuotare la vescica con una frequenza superiore alla norma (cosiddetta aumentata frequenza urinaria); incapacità di controllare lo svuotamento della vescica (cosiddetta incontinenza da urgenza).
- il trattamento di una condizione chiamata iperattività detrusoriale neurogena nei bambini di età compresa tra 3 e meno di 18 anni. L'iperattività detrusoriale neurogena è una condizione in cui si verificano contrazioni involontarie della vescica a causa di una condizione presente dalla nascita o di una lesione dei nervi che controllano la vescica. Se non trattata, l'iperattività detrusoriale neurogena può causare danno alla vescica e/o ai reni. Betmiga viene utilizzato per aumentare la quantità di urina che si può accumulare nella vescica e per ridurre le perdite di urina.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Betmiga

Non prenda Betmiga

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Betmiga
- se ha problemi a svuotare la vescica o ha un flusso di urina debole o se assume altri medicinali per il trattamento della vescica iperattiva o per l'iperattività detrusoriale neurogena, come i farmaci antimuscarinici.
- se ha problemi renali o epatici. Il medico può aver bisogno di ridurre la dose o può dirle di non prendere Betmiga, specialmente se sta prendendo altri medicinali come itraconazolo, ketoconazolo (infezioni fungine), ritonavir (HIV/AIDS) o claritromicina (infezioni batteriche). Informi il medico se sta assumendo altri medicinali.
- se evidenzia un'anomalia all'ECG (tracciato dell'attività cardiaca) nota come prolungamento del QT o se sta assumendo un farmaco noto per causare tale anomalia quali:
    - medicinali usati per trattare i disturbi del ritmo cardiaco, quali chinidina, sotalolo, procainamide, ibutilide, flecainide, dofetilide e amiodarone;
    - medicinali usati per trattare la rinite allergica;
    - medicinali antipsicotici (medicinali usati per trattare le malattie mentali), quali tioridazina, mesoridazina, aloperidolo e clorpromazina;
    - antinfettivi, quali pentamidina, moxifloxacina, eritromicina e claritromicina.

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

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni per il trattamento della vescica iperattiva poiché la sicurezza e l'efficacia di Betmiga in questa popolazione non è stata dimostrata.

Betmiga non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore a 3 anni per il trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogena.

Altri medicinali e Betmiga

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

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

Gravidanza e allattamento

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

3. Come prendere Betmiga

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

Uso negli adulti con vescica iperattiva

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

Uso nei bambini e negli adolescenti (età compresa tra 3 e meno di 18 anni) con iperattività detrusoriale neurogena
Assuma questo medicinale per via orale una volta al giorno. Deve assumere questo medicinale con liquidi e ingerire la compressa intera. Non spezzi o mastichi la compressa. Betmiga deve essere assunto con cibo. Il medico le dirà quale dose deve prendere/quale dose deve prendere suo figlio. Il medico calcolerà la dose corretta per un paziente in base al peso corporeo. Deve seguire accuratamente le sue istruzioni.

Se prende più Betmiga di quanto deve

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

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

Se dimentica di prendere Betmiga

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

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

Se interrompe il trattamento con Betmiga

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

Non interrompa il trattamento con Betmiga senza aver prima parlato con il medico, poiché i sintomi della sindrome della vescica iperattiva o dell’iperattività detrusoriale neurogena possono ripresentarsi.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

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

Altri effetti indesiderati comprendono:

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)
- Infezione dei canali che conducono l'urina (infezioni del tratto urinario)
- Mal di testa
- Capogiri
- Accelerazione del battito cardiaco (tachicardia)
- Sensazione di star male (nausea)
- Costipazione
- Diarrea

Non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)
- Infezione vaginale
- Infezione della vescica (cistite)
- Consapevolezza del battito cardiaco (palpitazioni)
- Problemi del ritmo cardiaco (fibrillazione atriale)
- Indigestione (dispepsia)
- Infezione dello stomaco (gastrite)
- Prurito, eruzione cutanea o orticaria (orticaria, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare, prurito)
- Gonfiore delle articolazioni
- Prurito della vulva o della vagina (prurito vulvovaginale)
- Aumento della pressione arteriosa
- Aumento degli enzimi epatici (GGT, AST e ALT)

Rari (possono colpire fino a 1 persona su 1 000)
- Rigonfiamento della palpebra (edema della palpebra)
- Rigonfiamento delle labbra (edema delle labbra)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni per lo più a carico della cute (vasculite leucocitoclastica)
- Chiazze cutanee violacee di piccole dimensioni (porpora)
- Rigonfiamento degli strati più profondi della pelle, causati da un accumulo di liquidi che può colpire qualsiasi parte del corpo compresi il viso, la lingua o la gola e può causare difficoltà respiratorie (angioedema)
- Incapacità di svuotare completamente la vescica (ritenzione urinaria)

Molto rari (possono colpire fino a 1 persona su 10 000)
- Pressione arteriosa gravemente elevata (crisi ipertensiva)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Insonnia
- Confusione

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Betmiga

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Betmiga

- Il principio attivo è mirabegron.
  Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato
  Ogni compressa contiene 25 mg di mirabegron.
  Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato
  Ogni compressa contiene 50 mg di mirabegron.
- Gli altri componenti sono:
  Nucleo delle compresse: Macrogol, idrossipropilcellulosa, butilidrossitoluene, magnesio stearato
  Rivestimento: ipromellosa, macrogol, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) (solo nelle compresse da 25 mg).

Descrizione dell'aspetto di Betmiga e contenuto della confezione

Betmiga 25 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato sono compresse di color marrone e di forma ovale, con inciso il logo aziendale e "325" sul medesimo lato.
Betmiga 50 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato sono compresse di color giallo e di forma ovale, con inciso il logo aziendale e "355" sul medesimo lato.

Betmiga è disponibile in blister alu-alu contenenti 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 200 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

Produttore
Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Paesi Bassi

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

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

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

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

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

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

Eesti
Astellas Pharma d.o.o.
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

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

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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 4401300

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

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

Slovenská republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 421 2 4444 2157

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

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

Suomi/Finland
Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Sverige
Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: https://www.ema.europa.eu.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Betmiga 8 mg/mL granulato per sospensione orale a rilascio prolungato
mirabegron

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

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

Contenuto di questo foglio

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

1. Cos'è Betmiga e a cosa serve

Betmiga contiene il principio attivo mirabegron. Si tratta di un rilassante della muscolatura della vescica (un cosiddetto agonista dei recettori adrenergici beta 3), che riduce l'iperattività detrusoriale neurogena.

Betmiga è usato per il trattamento di una condizione chiamata iperattività detrusoriale neurogena nei bambini di età compresa tra 3 e meno di 18 anni. L'iperattività detrusoriale neurogena è una condizione in cui si verificano contrazioni involontarie della vescica a causa di una condizione presente dalla nascita o di una lesione dei nervi che controllano la vescica. Se non trattata, l'iperattività detrusoriale neurogena può causare danno alla vescica e/o ai reni. Betmiga viene utilizzato per aumentare la quantità di urina che si può accumulare nella vescica e per ridurre le perdite di urina.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Betmiga

Non prenda Betmiga

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Betmiga:
- se ha problemi a svuotare la vescica o ha un flusso di urina debole o se assume altri medicinali per il trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogena, come i farmaci antimuscarinici.
- se ha problemi renali o epatici. Il medico può aver bisogno di ridurre la dose o può dirle di non prendere Betmiga, specialmente se sta prendendo altri medicinali come itraconazolo, ketoconazolo (infezioni fungine), ritonavir (HIV/AIDS) o claritromicina (infezioni batteriche). Informi il medico se sta assumendo altri medicinali.

- se evidenzia un'anomalia all'ECG (tracciato dell'attività cardiaca) nota come prolungamento del QT o sta assumendo un farmaco noto per causare tale anomalia quali:
    - medicinali usati per trattare i disturbi del ritmo cardiaco, quali chinidina, sotalolo, procainamide, ibutilide, flecainide, dofetilide e amiodarone;
    - medicinali usati per trattare la rinite allergica;
    - medicinali antipsicotici (medicinali usati per trattare le malattie mentali), quali tioridazina, mesoridazina, aloperidolo e clorpromazina;
    - antinfettivi, quali pentamidina, moxifloxacina, eritromicina e claritromicina.

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

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni per il trattamento della vescica iperattiva poiché la sicurezza e l'efficacia di Betmiga in questo gruppo d'età non sono state dimostrate.

Betmiga non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore ai 3 anni per il trattamento dell'iperattività detrusoriale neurogena.

Altri medicinali e Betmiga

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

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

Gravidanza e allattamento

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Betmiga contiene etilidrossibenzoato (E214), metilidrossibenzoato (E218) e sodio

Può causare reazioni allergiche (anche ritardate).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 10 mL di sospensione orale, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

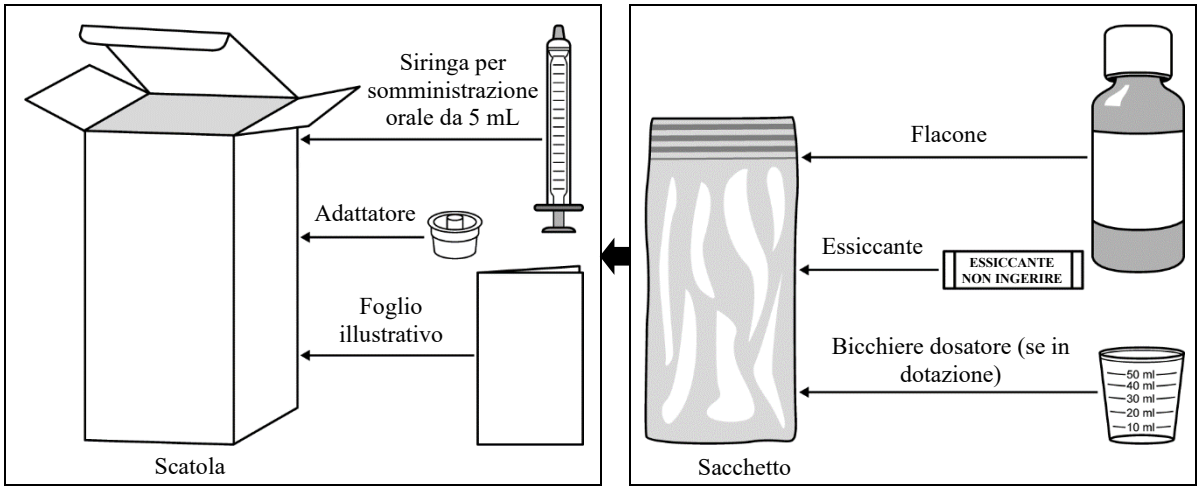
3. Come prendere Betmiga

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

Assuma questo medicinale per via orale una volta al giorno. Betmiga deve essere assunto con cibo. Il medico le dirà quale dose deve prendere/quale dose deve prendere suo figlio. Il medico calcolerà la dose corretta per un paziente in base al peso corporeo. Deve seguire accuratamente le sue istruzioni.

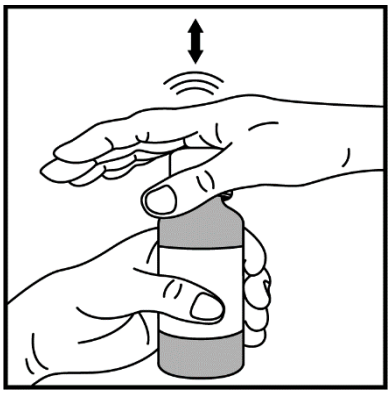
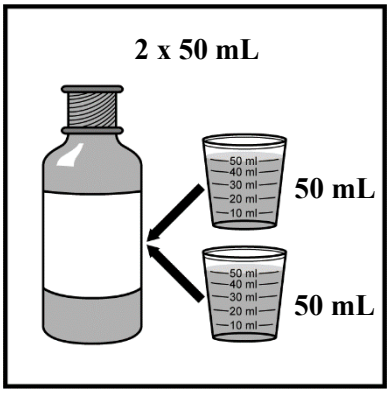
Come prendere Betmiga utilizzando una siringa per somministrazione orale
La ricostituzione deve essere eseguita da un farmacista eccetto in situazioni in cui i farmacisti non siano in grado di farlo. Per le situazioni in cui i farmacisti non sono in grado di eseguire la ricostituzione, utilizzare il bicchiere dosatore in dotazione per misurare il volume di acqua da utilizzare per la ricostituzione.

Utilizzare la siringa per somministrazione orale e l'adattatore in dotazione con Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato per misurare la dose corretta. Se deve assumere una dose maggiore di 5 mL al giorno, dovrà usare la siringa per somministrazione orale due volte per somministrare la quantità totale di ogni dose. La confezione contiene i seguenti articoli:

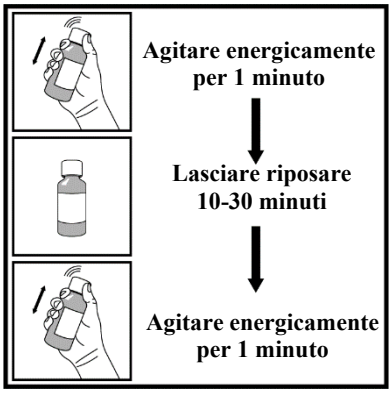


Nota: nel sacchetto sono inclusi un bicchiere dosatore (se in dotazione), il flacone e l'essiccante. Il sacchetto è incluso nella scatola insieme alla siringa per somministrazione orale, all'adattatore e al foglio illustrativo.

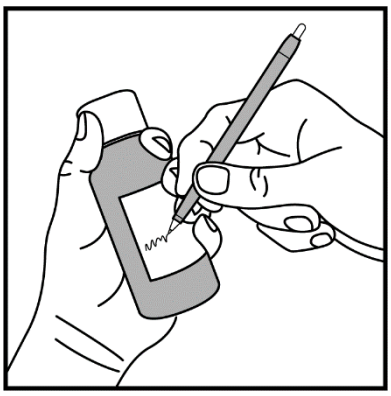
Preparazione per il primo utilizzo di un flacone di Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato (con bicchiere dosatore)
Nota: se la ricostituzione è già stata eseguita dal farmacista, salti questa sezione e passi alla sezione seguente (Prima di ogni somministrazione orale).

1.	• Aprire la scatola ed estrarre il sacchetto, la siringa e l'adattatore. • Conservare il flacone nel sacchetto ancora chiuso fino al momento della ricostituzione. • Aprire il sacchetto ed estrarre il flacone e il bicchiere dosatore.	
2.	• Gettare il sacchetto vuoto e l'essiccante. Non ingerire l'essiccante.	
3.	• Picchiettare diverse volte la parte superiore del flacone chiuso per disperdere il granulato. • Posizionare il flacone su una superficie piana e togliere il tappo.	
4.	• Usare il bicchiere dosatore per misurare 50 mL di acqua e versarli nel flacone. • Usare nuovamente il bicchiere dosatore per misurare altri 50 mL di acqua e versarli nel flacone in modo da aggiungere un totale di 100 mL di acqua.	

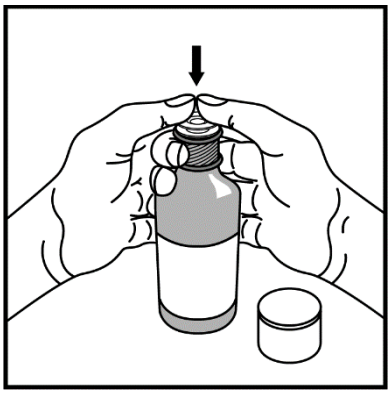
5. • Rimettere il tappo al flacone.
• Agitare subito energicamente per 1 minuto, quindi lasciare riposare per 10-30 minuti.
• Agitare di nuovo energicamente per 1 minuto.



6. • Annotare 28 giorni dalla data della ricostituzione sull'etichetta del flacone.

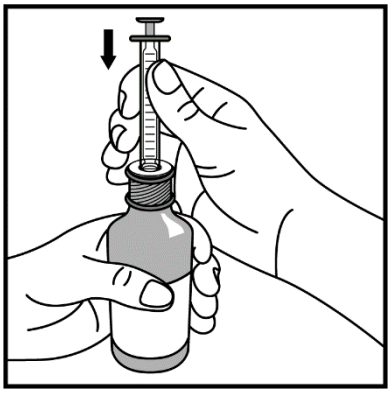
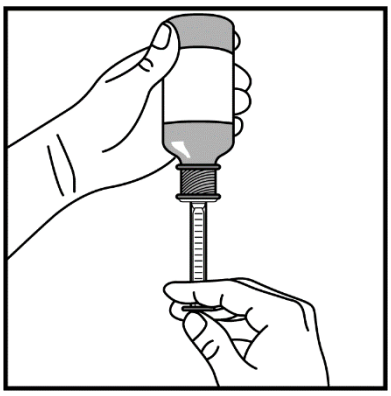
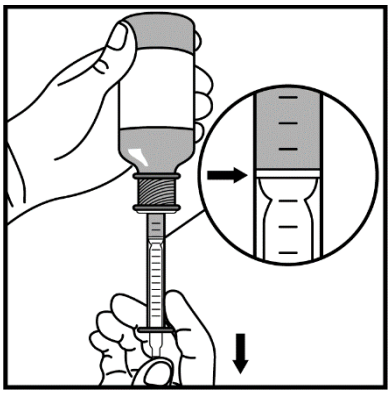


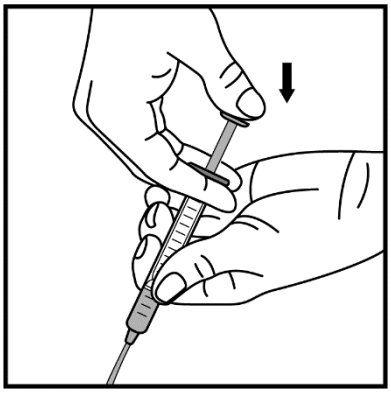
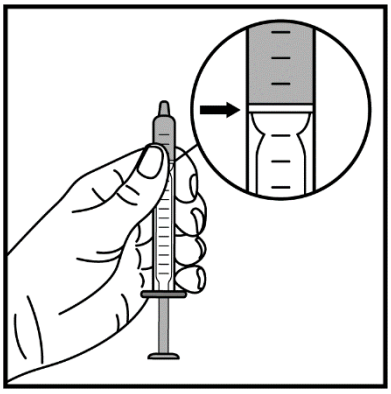
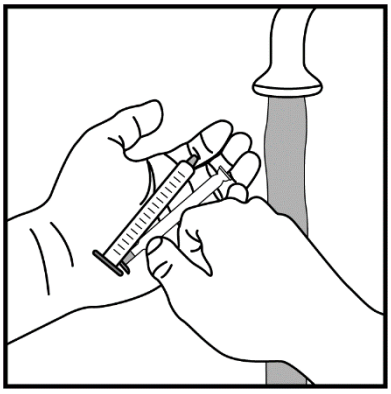
7. • Posizionare il flacone su una superficie piana e togliere il tappo.
• Premere con decisione l'adattatore nel collo del flacone.
• Accertarsi che la parte superiore dell'adattatore sia allineata con la parte superiore del collo del flacone. L'adattatore deve rimanere nel collo del flacone fino alla fine del periodo di validità di 28 giorni.
• Rimettere il tappo al flacone.



Prima di ogni somministrazione orale
Nota: agitare energicamente il flacone per 1 minuto ogni giorno per accertarsi che il granulato sia sospeso.

1. • Agitare il flacone energicamente per 1 minuto.
• Lasciare riposare fino alla scomparsa della schiuma sulla superficie della sospensione (circa 1-2 minuti).

2.	• Togliere il tappo del flacone. • Inserire la punta della siringa per somministrazione orale nell'apertura centrale dell'adattatore del flacone finché non è saldamente in posizione. • Non tirare lo stantuffo della siringa.	
3.	• Capovolgere con attenzione il flacone e la siringa.	
4.	• Tirare indietro lentamente lo stantuffo della siringa per aspirare dal flacone capovolto la quantità prescritta dal medico. Il medicinale deve essere assunto entro 1 ora dal trasferimento nella siringa. • Se il medico ha prescritto più di 5 mL, la siringa dovrà essere utilizzata due volte. Ad esempio, se la dose è 8 mL, aspirare prima 5 mL e somministrare il medicinale, quindi aspirare 3 mL e somministrare nuovamente il medicinale.	
5.	• Lasciare la siringa in posizione e ruotare il flacone in verticale, assicurandosi che lo stantuffo della siringa non si muova. • Rimuovere delicatamente la siringa dall'adattatore. • Al termine della somministrazione, chiudere il flacone con il tappo.	

6.	• Eliminare l'eccesso se si è aspirata accidentalmente una quantità eccessiva di medicinale.	
7.	• Verificare che sia stata misurata la quantità corretta.	
8.	• Mettere la siringa in bocca e premere delicatamente lo stantuffo verso il basso per somministrare il medicinale.	
9.	• Smontare la siringa e sciacquarla con acqua tiepida. • Lasciare che asciughi prima di riutilizzarla.	

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Se prende più Betmiga di quanto deve

Se ha preso troppo Betmiga, o se qualcun altro ha accidentalmente preso Betmiga, si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o all'ospedale.

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

Se dimentica di prendere Betmiga

Se dimentica di prendere il medicinale, prenda la dose saltata, a meno che siano trascorse più di 12 ore dalla dose saltata. Se sono trascorse più di 12 ore, ometta la dose e continui a prendere il medicinale alla solita ora.

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

Se interrompe il trattamento con Betmiga

Non interrompa il trattamento con Betmiga se non vede un effetto immediato. La vescica può aver bisogno di un po' di tempo per adattarsi. Continui ad assumere il medicinale. Non interrompa l'assunzione del medicinale quando la condizione della vescica migliora. L'interruzione del trattamento può comportare la ricomparsa dell'iperattività detrusoriale neurogena.

Non interrompa il trattamento con Betmiga senza aver prima parlato con il medico, poiché l'iperattività detrusoriale neurogena può ripresentarsi.

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

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

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

Altri effetti indesiderati comprendono:

Comuni (possono colpire fino a 1 persona su 10)
- Infezione dei canali che conducono l'urina (infezione del tratto urinario)
- Mal di testa
- Capogiri
- Accelerazione del battito cardiaco (tachicardia)
- Sensazione di star male (nausea)
- Costipazione
- Diarrea
-

Non comuni (possono colpire fino a 1 persona su 100)
- Infezione vaginale
- Infezione della vescica (cistite)
- Consapevolezza del battito cardiaco (palpitazioni)
- Problemi al ritmo cardiaco (fibrillazione atriale)
- Indigestione (dispepsia)
- Infezione dello stomaco (gastrite)
- Prurito, eruzione cutanea o orticaria (orticaria, eruzione cutanea, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea papulare, prurito)
- Gonfiore delle articolazioni
- Prurito della vulva o della vagina (prurito vulvovaginale)
- Aumento della pressione arteriosa
- Aumento degli enzimi epatici (GGT, AST e ALT)

Rari (possono colpire fino a 1 persona su 1 000)
- Rigonfiamento della palpebra (edema della palpebra)
- Rigonfiamento delle labbra (edema delle labbra)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni per lo più a carico della cute (vasculite leucocitoclastica)
- Chiazze cutanee violacee di piccole dimensioni (porpora)
- Rigonfiamento degli strati più profondi della pelle, causato da un accumulo di liquidi che può colpire qualsiasi parte del corpo compresi il viso, la lingua o la gola e può causare difficoltà respiratorie (angioedema)
- Incapacità di svuotare completamente la vescica (ritenzione urinaria)

Molto rari (possono colpire fino a 1 persona su 10 000)
- Pressione arteriosa gravemente elevata (crisi ipertensiva)

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
- Insonnia
- Confusione

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

Segnalazione degli effetti indesiderati

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

5. Come conservare Betmiga

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

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare il flacone nel sacchetto ancora chiuso per proteggerlo dall'umidità fino al momento della ricostituzione.

Conservare la siringa per somministrazione orale in condizioni pulite e asciutte e proteggerla dalla luce solare e dal calore.

Conservare la sospensione ricostituita a temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 28 giorni dalla data di preparazione della sospensione. Non refrigerare o congelare. Gettare eventuale medicinale residuo 28 giorni dopo la ricostituzione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Betmiga

- Il principio attivo è mirabegron. Un flacone di granulato per sospensione orale a rilascio prolungato contiene 830 mg di mirabegron. Dopo la ricostituzione, un flacone contiene 105 mL di sospensione orale. Ogni mL di sospensione orale contiene 8 mg di mirabegron.
- Gli altri componenti sono metilidrossibenzoato (E218), etilidrossibenzoato (E214), sodio polistirene sulfonato, acido cloridrico diluito, gomma di xantano, ipromellosa, mannitolo (E421), magnesio stearato, acesulfame potassico, simeticone; silice colloidale idratata. Vedere paragrafo 2 "Betmiga contiene etilidrossibenzoato (E214), metilidrossibenzoato (E218) e sodio".

Descrizione dell'aspetto di Betmiga e contenuto della confezione

Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato è un granulato di colore giallastro-bianco. Dopo la ricostituzione, la sospensione orale è una sospensione di colore giallo-brunastro pallido.

Esistono due confezioni di Betmiga granulato per sospensione orale a rilascio prolungato e sono entrambe fornite con vari componenti per la ricostituzione. Una confezione contiene:

- Nella scatola: sacchetto, siringa per somministrazione orale da 5 mL, adattatore e foglio illustrativo
- Nel sacchetto: bicchiere dosatore, flacone (118 mL) in polietilene tereftalato (PET) color ambra con tappo a vite in polipropilene (PP) ed essiccante

L'altra confezione contiene:

- Nella scatola: sacchetto, siringa per somministrazione orale da 5 mL, adattatore e foglio illustrativo
- Nel sacchetto: flacone (118 mL) in polietilene tereftalato (PET) color ambra con tappo a vite in polipropilene (PP) ed essiccante

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Paesi Bassi

Produttore
Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Paesi Bassi

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

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

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

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

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

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

Eesti
Astellas Pharma d.o.o.
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

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

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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 4401300

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

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

Slovenská republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 421 2 4444 2157

Suomi/Finland
Astellas Pharma
Puh/Tel: + 358 (0)9 85606000

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

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

Sverige
Astellas Pharma AB
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.