

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Fiecare comprimat conține mirabegron 25 mg.

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Fiecare comprimat conține mirabegron 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu eliberare prelungită.

Betmiga 25 mg comprimate:

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

Betmiga 50 mg comprimate:

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Vezică urinară hiperactivă la adulți

Betmiga comprimate cu eliberare prelungită sunt indicate pentru tratamentul simptomatic al imperiozității micționale, al frecvenței micționale crescute și/sau al incontinenței prin imperiozitate micțională care pot surveni la pacienții adulți cu sindrom de vezică urinară hiperactivă.

Hiperactivitate neurogenă a mușchiului detrusor la copii și adolescenți

Betmiga comprimate cu eliberare prelungită sunt indicate pentru tratamentul hiperactivității neurogene a detrusorului (HND) la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Vezică urinară hiperactivă

Adulți (inclusiv pacienți vârstnici)

Doza recomandată este de 50 mg o dată pe zi.

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului la copii și adolescenți

Copiiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani cu HND li se poate administra Betmiga comprimate cu eliberare prelungită sau Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită în funcție de greutatea corporală a pacientului. Comprimatele cu eliberare prelungită pot fi administrate pacienților cu o greutate de 35 kg sau mai mult; granulele pentru suspensie orală cu eliberare prelungită sunt recomandate pacienților cu greutatea sub 35 kg. Pacienții

căroră li se administrează doza de 6 ml suspensie orală pot fi trecuți la doza de 25 mg per comprimat, iar pacienții căroră li se administrează doza de 10 ml suspensie orală pot fi trecuți la doza de 50 mg per comprimat.

Doza inițială recomandată de Betmiga comprimate cu eliberare prelungită este de 25 mg, o dată pe zi, cu alimente. Dacă este necesar, după 4 până la 8 săptămâni, doza poate fi crescută până la maxim 50 mg o dată pe zi, cu alimente. În timpul tratamentului de lungă durată, pacienții trebuie evaluați periodic pentru continuarea tratamentului și pentru eventualele ajustări ale dozei, cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă este indicat.

Pacienții trebuie instruiți să-și administreze orice doză omisă dacă nu au trecut mai mult de 12 ore de la momentul dozei omise. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, doza omisă poate fi sărită, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

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

În următorul tabel este prezentată doza zilnică recomandată pentru pacienții adulți cu sindrom de vezică urinară hiperactivă și cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.2).

Tabelul 1: Recomandări privind dozele zilnice la pacienții adulți cu sindrom de vezică urinară hiperactivă și cu insuficiență renală sau hepatică

Parametru	Clasificare	Doză (mg)
Insuficiență renală ⁽¹⁾	Ușoară/moderată*	50
	Severă**	25
	IRST	Nerecomandat
Insuficiență hepatică ⁽²⁾	Ușoară*	50
	Moderată**	25
	Severă	Nerecomandat

1. Ușoară/moderată: eRFG între 30 și 89 ml/min/1,73 m²; Severă: eRFG între 15 și 29 ml/min/1,73 m²; IRST: eRFG < 15 ml/min/1,73 m².

2. Ușoară: clasa A Child-Pugh; Moderată: clasa B Child-Pugh; Severă: clasa C Child-Pugh.

* La pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată sau la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară în cazul administrării concomitente a inhibitorilor potenți de CYP3A, doza recomandată este de cel mult 25 mg.

** Nu este recomandată administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții cu insuficiență hepatică moderată căroră li se administrează concomitent inhibitori potenți de CYP3A.

În următorul tabel este prezentată doza zilnică recomandată pentru pacienții copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, cu insuficiență renală sau hepatică și cu o greutate de 35 kg sau mai mult (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tabelul 2: Recomandări privind dozele zilnice la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului, cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, cu insuficiență renală sau hepatică și cu o greutate de 35 kg sau mai mult

Parametru	Clasificare	Doza inițială (mg)	Doza maximă (mg)
Insuficiență renală ⁽¹⁾	Ușoară/moderată*	25	50
	Severă**	25	25
	IRST	Nerecomandat	
Insuficiență hepatică ⁽²⁾	Ușoară*	25	50
	Moderată**	25	25
	Severă	Nerecomandat	

1. Ușoară/moderată: eRFG între 30 și 89 ml/min/1,73 m²; Severă: eRFG între 15 și 29 ml/min/1,73 m²; IRST: eRFG < 15 ml/min/1,73 m². Nu este necesară ajustarea dozelor pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată.
 2. Ușoară: clasa A Child-Pugh; Moderată: clasa B Child-Pugh; Severă: clasa C Child-Pugh.
- * La pacienții cu insuficiență renală ușoară spre moderată sau la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară în cazul administrării concomitente a inhibitorilor potenți de CYP3A, doza recomandată nu poate depăși doza inițială.
- ** Nu este recomandată administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții cu insuficiență hepatică moderată cărora li se administrează concomitent inhibitori potenți de CYP3A.

Sexul

Nu este necesară ajustarea dozelor în funcție de sex.

Copii și adolescenți

Vezică urinară hiperactivă

Siguranța și eficacitatea mirabegron la copii cu vârsta sub 18 ani, care suferă de sindrom de vezică urinară hiperactivă nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Siguranța și eficacitatea mirabegron la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Vezică urinară hiperactivă la adulți

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

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului la copii și adolescenți

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Betmiga nu a fost studiat la pacienții cu IRST (eRFG < 15 ml/minut și 1,73 m²) sau pacienți care necesită hemodializă și de aceea nu este recomandată pentru utilizare la aceste grupe de pacienți.

Există date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (eRFG de 15 - 29 ml/minut și 1,73 m²); pe baza rezultatelor unui studiu de farmacocinetică (vezi pct. 5.2), la acest grup de pacienți se recomandă o doză de 25 mg o dată pe zi. La pacienții cu insuficiență renală severă (eRFG de 15 – 29 ml/minut și 1,73 m²) nu se recomandă utilizarea concomitentă a acestui medicament cu inhibitori potenți de izoenzime CYP3A (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

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

Hipertensiune arterială

Vezică urinară hiperactivă la adulți

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

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

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului la copii și adolescenți

Mirabegron poate crește tensiunea arterială la copii și adolescenți. Creșterile tensiunii arteriale pot fi mai mari la copii (cu vârsta între 3 și mai puțin de 12 ani) decât la adolescenți (cu vârsta între 12 și mai puțin de 18 ani). Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul și, periodic, în timpul tratamentului cu mirabegron.

Pacienți cu interval QT prelungit congenital sau dobândit

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

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

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații obținute la utilizarea *in vitro*

Transportul și metabolizarea mirabegron se realizează pe căi multiple. Mirabegron este substrat pentru citocromul P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterază, uridindifosfo-glucuronozil-transferază (UGT), transportorul glicoproteină-P (P-gp) de eflux și transportorii de influx de tip cationi organici (OCT) OCT1, OCT2 și OCT3. Studiile asupra mirabegron în care s-au folosit microzomi hepatici

umani și enzime CYP recombinante umane au arătat că mirabegron este un inhibitor moderat și dependent de timp al CYP2D6 și un inhibitor slab al CYP3A. La concentrații mari, mirabegron inhibă transportul medicamentelor mediat de P-gp.

Informații obținute la utilizarea *in vivo*

Interacțiuni medicamentoase

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

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

Efectul inhibitorilor enzimatici

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

Efectul inductorilor enzimatici

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

Polimorfismul CYP2D6

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

Efectul mirabegron asupra substraturilor CYP2D6

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

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

Efectul mirabegron asupra transportorilor

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

Alte interacțiuni

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

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

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

Alăptarea

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

Betmiga nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța în administrarea Betmiga a fost evaluată la 8 433 pacienți adulți cu vezică urinară hiperactivă, dintre care la 5 648 s-a administrat cel puțin o doză de mirabegron în timpul studiilor

clinice de fază 2/3 și 622 pacienți la care s-a administrat Betmiga pentru cel puțin 1 an (365 de zile). În cele trei studii de fază 3, cu design dublu-orb, placebo controlate, cu durată de 12 săptămâni, 88% dintre pacienți au terminat tratamentul cu acest medicament, iar 4% dintre pacienți au oprit tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de severitate ușoară spre moderată.

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

Reacțiile adverse observate în timpul studiului cu durată de 1 an (studiu pe termen lung) controlat activ (antagonist muscarinic) au fost similare ca tip și severitate cu cele observate în cele trei studii de fază 3, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul de mai jos arată frecvența apariției reacțiilor adverse raportate pentru mirabegron la adulți cu vezică urinară hiperactivă în timpul tratamentului în cadrul celor trei studii de fază 3, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ la $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

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

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Investigații diagnostice		Creștere a tensiunii arteriale			

*observat în timpul experienței de după punerea pe piață

Copii și adolescenți

Siguranța mirabegron comprimate și suspensie orală a fost evaluată la 86 de pacienți copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului, cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, în cadrul unui studiu de titrare a dozelor multicentric, deschis, controlat prin valori de referință, de 52 săptămâni. Cel mai frecvent raportate reacții adverse observate la copii și adolescenți au fost infecția tractului urinar, constipația și greața.

La pacienții copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului nu au fost raportate reacții adverse severe la medicament.

În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți este similar cu cel observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru frecvența urinară și incontinență, codul ATC: G04BD12.

Mecanism de acțiune

Mirabegron este un agonist potent și selectiv al receptorilor beta 3-adrenergici. Mirabegron a determinat relaxarea mușchilor netezi de la nivelul vezicii urinare la șobolani și în culturile din țesuturi umane, creșterea concentrațiilor de adenosin-monofosfat ciclic (AMPC) la nivelul țesutului vezical la șobolani și a avut un efect relaxant asupra vezicii urinare la șobolani folosiți drept modele funcționale ale vezicii urinare. Mirabegron a determinat creșterea volumului mediu evacuat la o micțiune și

scăderea frecvenței contracțiilor care nu duc la golirea vezicii, fără afectarea presiunii de evacuare sau a volumului urinar rezidual la șobolani care prezentau hiperactivitate vezicală. La maimuță, mirabegron a scăzut frecvența de evacuare a vezicii urinare. Aceste rezultate indică faptul că mirabegron crește funcția de stocare (umplere) a vezicii urinare prin stimularea receptorilor beta 3-adrenergici din vezica urinară.

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

Efecte farmacodinamice

Dinamică urinară

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

Efectul asupra intervalului QT

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

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

placebo la 5 ore, unde efectul mediu a fost de 10,42 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 13,44 msec). Rezultatele privind QTcF și QTcIf au fost concordante cu QTcI.

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

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

În trei studii de fază 3 cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni la pacienți cu sindrom de vezică hiperactivă (vârsta medie de 59 ani) la care s-a administrat Betmiga 50 mg o dată pe zi, s-a observat o creștere cu diferența medie față de placebo de aproximativ 1 bpm pentru frecvența cardiacă și de aproximativ 1 mmHg sau mai puțin pentru tensiunea arterială sistolică/diastolică (TAS/TAD). Modificările frecvenței cardiace și tensiunii arteriale au fost reversibile la întreruperea tratamentului.

Efecte asupra tensiunii arteriale la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Mirabegron poate crește tensiunea arterială la copii și adolescenți. Creșterile tensiunii arteriale pot fi mai mari la copii (cu vârsta între 3 și mai puțin de 12 ani) decât la adolescenți (cu vârsta între 12 și mai puțin de 18 ani). Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul și, periodic, în timpul tratamentului cu mirabegron.

Efectul asupra presiunii intraoculare (PIO)

Mirabegron 100 mg o dată pe zi nu a determinat creșterea PIO la subiecții adulți sănătoși după 56 de zile de tratament. Într-un studiu de fază 1 care a evaluat efectul Betmiga asupra PIO folosind tonometria cu aplanajie Goldmann la 310 subiecți sănătoși, doza de 100 mg de mirabegron a fost non-inferioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul primar referitor la diferența dintre tratamente în modificarea medie de la momentul inițial la ziua 56 a PIO medii a subiecților; limita superioară a intervalului de încredere bi-partit de 95% privind diferența între tratamentele cu mirabegron 100 mg și placebo a fost de 0,3 mmHg.

Eficacitate și siguranță clinică

Vezică urinară hiperactivă la pacienți adulți

Eficacitatea mirabegron a fost evaluată în trei studii randomizate de fază 3, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni, privind tratamentul vezicii hiperactive cu simptome de imperiozitate micțională și frecvență micțională crescută, cu sau fără incontinență. Au fost incluși pacienți femei (72%) și bărbați (28%) cu o vârstă medie de 59 de ani (interval cuprins între 18 – 95 ani). Populația de studiu a cuprins aproximativ 48% de pacienți cărora nu li s-a administrat tratament antimuscarinic anterior, precum și aproximativ 52% de pacienți tratați anterior cu medicamente antimuscarinice. Într-un studiu, la 495 de pacienți s-a administrat tratament de control activ (tolterodină, forma farmaceutică cu eliberare prelungită).

Obiectivele de eficacitate primare au fost (1) modificarea de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a numărului mediu de episoade de incontinență în 24 de ore și (2) modificarea de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a numărului mediu de micțiuni în 24 de ore, bazat pe un jurnal de 3 zile de evaluare a micțiunilor. Mirabegron a demonstrat îmbunătățirea semnificativă a rezultatelor în comparație cu placebo, atât în ceea ce privește obiectivele primare, cât și cele secundare (vezi Tabelele 3 și 4).

Tabel 3: Rezultatele pentru obiectivele primare privind eficacitatea și obiective secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile combinate la adulți

Parametrul	Date cumulate din studiile 046, 047, 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv primar)		
n	878	862

Parametrul	Date cumulate din studiile 046, 047, 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numărul mediu la momentul inițial	2,73	2,71
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,10	-1,49
Modificarea medie față de placebo* (95% Î)	--	-0.40 (-0,58; -0,21)
Valoarea p	--	<0,001‡
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS) (Obiectiv primar)		
n	1 328	1 324
Numărul mediu la momentul inițial	11,58	11,70
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,20	-1,75
Modificarea medie față de placebo* (Î 95%)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
Valoarea p	--	<0,001‡
Volumul urinar mediu (ml) eliminat per micțiune (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1 328	1 322
Volumul mediu la momentul inițial	159,2	159,0
Modificarea medie față de momentul inițial*	9,4	21,4
Modificarea medie față de placebo* (Î 95%)	--	11,9 (8,3; 15,5)
Valoarea p	--	<0,001‡
Nivelul mediu de imperiozitate micțională (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1 325	1 323
Nivelul mediu la momentul inițial	2,39	2,42
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,15	-0,26
Modificarea medie față de placebo* (Î 95%)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
Valoarea p	--	<0,001‡
Numărul mediu de episoade de incontinență prin imperiozitate micțională în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv secundar)		
n	858	834
Numărul mediu la momentul inițial	2,42	2,42
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,98	-1,38
Modificarea medie față de placebo* (Î 95%)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
Valoarea p	--	<0,001‡
Numărul mediu de episoade de imperiozitate micțională de grad 3 sau 4 în 24 ore (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1 324	1 320
Numărul mediu la momentul inițial	5,61	5,80
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,29	-1,93
Modificarea medie față de placebo* (Î 95%)	--	-0.64 (-0,89; -0,39)
Valoarea p	--	<0,001‡
Satisfacția oferită de tratament – scala vizuală analogă (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1 195	1 189
Nivelul mediu de satisfacție la momentul inițial	4,87	4,82

Parametrul	Date cumulate din studiile 046, 047, 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Modificarea medie față de momentul inițial*	1,25	2,01
Modificarea medie față de placebo* (95% Î)	--	0,76 (0,52; 1,01)
Valoarea p	--	<0,001†

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

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

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

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

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

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

Î: intervalul de încredere

Tabelul 4: Rezultatele pentru obiectivele primare privind eficacitatea și obiective secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile 046, 047 și 074 la adulți

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv primar)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Numărul mediu la momentul inițial	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Modificarea medie față de placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
Interval de încredere 95%	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
Valoarea p	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS) (Obiectiv primar)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Numărul mediu la momentul inițial	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Modificarea medie față de placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42

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

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Interval de încredere 95%	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
Valoarea p	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Numărul mediu de episoade de imperiozitate micțională de grad 3 sau 4 în 24 ore (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Numărul mediu la momentul inițial	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Modificarea medie față de placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Interval de încredere 95%	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
Valoarea p	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Satisfacția oferită de tratament – scala vizuală analogă (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gradul mediu de satisfacție la momentul inițial	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Modificarea medie față de momentul inițial*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Modificarea medie față de placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Interval de încredere 95%	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
Valoarea p	--	0,001†	0,008†	--	<0,001†	--	<0,001†

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eficacitatea a fost demonstrată la pacienții cu sindrom de vezică hiperactivă cu sau fără tratament antimuscarinic anterior. În plus, mirabegron s-a dovedit eficient la pacienții care au întrerupt anterior tratamentul antimuscarinic pentru sindromul de vezică hiperactivă din cauza efectului insuficient (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele pentru obiectivele primare privind eficacitatea la pacienții adulți cu sindrom de vezică hiperactivă și tratament antimuscarinic anterior

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

Parametrul	Studii combinate (046, 047, 074)		Studiul 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Diferența medie față de placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Interval de încredere de 95%	--	(-1,01,-0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63; 0,50)
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Numărul mediu de la momentul inițial	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Diferența medie față de placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Interval de încredere de 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64; 0,47)

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

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

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

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

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului la copii și adolescenți

Eficacitatea mirabegron comprimate și suspensie orală a fost evaluată în cadrul unui studiu de titrare a dozelor multicentric, deschis, controlat prin valori de referință, de 52 săptămâni, pentru tratarea hiperactivității neurogene a detrusorului la copii și adolescenți. Pacienții aveau diagnostic de hiperactivitate neurogenă a detrusorului cu contracții involuntare ale mușchiului detrusor, cu o creștere a presiunii detrusorului mai mare de 15 cm H₂O, fiind supuși unei cateterizări intermitente curate (CIC). Pacienților cu greutatea ≥ 35 kg li s-au administrat comprimate, iar pacienților cu greutatea < 35 kg (sau ≥ 35 kg, dar incapabili să tolereze comprimate) li s-a administrat suspensie orală. În cazul tuturor pacienților, mirabegron a fost administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente. Doza inițială (PED25) a fost un comprimat de 25 mg sau între 3 și 6 ml de suspensie orală (în funcție de greutatea corporală a pacientului). Titlul acestei doze a fost crescut la PED50, un comprimat de 50 mg, respectiv 6 – 11 ml de suspensie orală (în funcție de greutatea corporală). Perioada de titrare a dozei a fost de maximum 8 săptămâni, fiind urmată de o perioadă de menținere a dozei de cel puțin 52 săptămâni.

În total, mirabegron a fost administrat unui număr de 86 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani. Dintre aceștia, 71 pacienți au terminat tratamentul până în săptămâna 24, iar 70 pacienți au terminat un tratament de 52 săptămâni. În total, 68 pacienți au înregistrat măsurători de dinamică urinară valide în vederea evaluării eficacității. Populația de studiu a inclus 39 (45,3%) pacienți de sex masculin și 47 (54,7%) pacienți de sex feminin. Doza de menținere optimizată în cadrul populației de studiu a constatat în doza maximă la 94% dintre pacienți și în doza inițială la 6% dintre pacienți.

Cele mai frecvente (la peste 10% din toți pacienții) afecțiuni medicale de fond asociate cu hiperactivitatea neurogenă a detrusorului la copiii și adolescenții incluși în studiu au fost anomalia congenitală a sistemului nervos central (54,5% și, respectiv, 48,4%), meningomiелocelul (27,3% și,

respectiv, 19,4%) și spina bifida (10,9% și, respectiv, 12,9%). În cazul adolescenților, 12,9% au avut o leziune la nivelul coloanei vertebrale.

Obiectivul primar privind eficacitatea a fost reprezentat de modificarea de la momentul inițial a capacității cistometrice maxime (CCM) după 24 săptămâni de tratament cu mirabegron. S-au observat îmbunătățiri ale CCM la toate grupele de pacienți (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Obiectiv primar privind eficacitatea la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Parametru	Copii cu vârsta între 3 și < 12 ani (N=43)* Medie (DS)	Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani (N=25)* Medie (DS)
Capacitate cistometrică maximă (ml)		
Momentul inițial	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Săptămâna 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Modificarea față de momentul inițial	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
Interval de încredere 95%	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N reprezintă numărul de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză și care au înregistrat valori valide pentru CCM la momentul inițial și în săptămâna 24.

Obiectivele secundare privind eficacitatea au fost reprezentate de modificarea de la momentul inițial a complianței vezicale, numărul de contracții ale detrusorului hiperactiv, presiunea detrusorului la finalul umplerii vezicii urinare, volumul vezicii urinare înainte de prima contracție a mușchiului detrusor, volumul maxim de urină cateterizat pe zi și numărul de episoade de scurgere pe zi după 24 de săptămâni de tratament cu mirabegron (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Obiective secundare de eficacitate la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Parametru	Copii cu vârsta între 3 și < 12 ani (N=43)* Medie (DS)	Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani (N=25)* Medie (DS)
Complianța vezicală (ml/cm H₂O)†		
Momentul inițial	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Săptămâna 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Modificarea față de momentul inițial	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
Interval de încredere 95%	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Număr de contracții ale detrusorului hiperactiv (> 15 cm H₂O)†		
Momentul inițial	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Săptămâna 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Modificarea față de momentul inițial	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
Interval de încredere 95%	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Presiunea mușchiului detrusor (cm H₂O) la finalul umplerii vezicii urinare†		
Momentul inițial	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Săptămâna 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Modificarea față de momentul inițial	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
Interval de încredere 95%	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Volumul vezicii urinare înainte de prima contracție a detrusorului (> 15 cm H₂O)†		
Momentul inițial	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Săptămâna 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Modificarea față de momentul inițial	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
Interval de încredere 95%	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Volum maxim de urină cateterizat pe zi (ml)†		
Momentul inițial	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Săptămâna 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Modificarea față de momentul inițial	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
Interval de încredere 95%	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Număr de episoade de scurgere pe zi†		
Momentul inițial	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Săptămâna 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Modificarea față de momentul inițial	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
Interval de încredere 95%	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N reprezintă numărul de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză și care au înregistrat valori valide pentru CCM la momentul inițial și în săptămâna 24.

† Numărul de pacienți (copii/adolescenți) cu date disponibile la momentul inițial și în săptămâna 24; Complianță vezicală: n=33/21; Număr de contracții ale detrusorului hiperactiv: n=36/22; Presiunea detrusorului la finalul umplerii vezicii: n=36/22; Volumul vezicii urinare înainte de prima contracție a detrusorului: n=38/24; Volumul maxim de urină cateterizat pe zi: n=41/23; Numărul de episoade de scurgere pe zi: n=26/21.

Obiectivele evaluate în baza chestionarelor pentru pacienți și clinicieni au inclus acceptabilitatea, modificarea de la momentul inițial conform chestionarului pentru incontinență pediatrică (PIN-Q), modificarea de la momentul inițial conform scalei impresia globală a severității din perspectiva pacientului (PGI-S) și a impresiei globale a schimbării din perspectiva clinicianului (CGI-C) (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8: Obiective evaluate în baza chestionarelor pentru pacienți și clinicieni la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Parametru	Copii cu vârsta între 3 și < 12 ani (N=43)* Medie (DS)	Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani (N=25)* Medie (DS)
Punctaj conform chestionarului de incontinență pediatrică (PIN-Q)†		
Momentul inițial	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Săptămâna 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Modificarea față de momentul inițial	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
Interval de încredere 95%	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Punctaj total conform scalei de impresie globală a severității din perspectiva pacientului (PGI-S)†		
Momentul inițial	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Săptămâna 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Modificarea față de momentul inițial	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
Interval de încredere 95%	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Total conform scalei de impresie globală a schimbării din perspectiva clinicianului (CGI-C) în săptămâna 24, N (%)†		
S-a îmbunătățit foarte mult	6 (14,6%)	10 (41,7%)
S-a îmbunătățit mult	24 (58,5%)	7 (29,2%)
S-a îmbunătățit în mică măsură	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Nicio schimbare	4 (9,8%)	1 (4,2%)
S-a înrăutățit în mică măsură	1 (2,4%)	1 (4,2%)
S-a înrăutățit mult	0	0
S-a înrăutățit foarte mult	0	0

* N reprezintă numărul de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză și care au înregistrat valori valide pentru CCM la momentul inițial și în săptămâna 24.

† Numărul de pacienți (copii/adolescenți) cu date disponibile la momentul inițial și în săptămâna 24. Punctaj PIN-Q: n=24/21, Punctaj total PGI-S: n=25/22; Total CGI-C în săptămâna 24: n=41/24.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu mirabegron la toate subgrupele de copii și adolescenți în „Tratamentul vezicii urinare hiperactive idiopatice” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Adulți

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

Copii și adolescenți

Valoarea mediană a T_{max} pentru mirabegron ca urmare a administrării pe cale orală a unei singure doze de mirabegron comprimate sau suspensie orală la pacienții în stare de sațietate a fost de 4-5 ore. Analiza farmacocinetică asupra populației a proiectat o valoare mediană T_{max} a mirabegron comprimate sau suspensie orală, în stare de echilibru, de 3-4 ore.

Biodisponibilitatea formei farmaceutice de suspensie orală este mai mică decât cea a comprimatului. Raportul expunerii medii în cadrul populației (ASC_{tau}) dintre suspensia orală și comprimat este de aproximativ 45%.

Efectul alimentelor asupra absorbției

Adulți

Administrarea concomitentă a unui comprimat de 50 mg cu alimente bogate în grăsimi a determinat scăderea valorilor C_{max} și ASC de mirabegron cu 45% și, respectiv, 17%. O masă săracă în grăsimi a determinat scăderea valorilor C_{max} și ASC de mirabegron cu 75% și, respectiv, 51%. În studiile de fază 3, mirabegron a fost administrat cu și fără alimente și a demonstrat atât siguranță, cât și eficacitate. De aceea, mirabegron se poate administra în doza recomandată cu sau fără alimente.

Copii și adolescenți

Modelul farmacocinetic în cadrul populației a estimat că pacienții cărora li se administrează mirabegron în stare de sațietate vor avea o valoare ASC_{tau} în stare de echilibru de 44,7% raportat la administrarea în condiții a jeun. Această valoare se corelează cu rezultatele ASC_{inf} observate în studiile vizând efectele alimentare pentru doze unice de mirabegron. În studiul pediatric de fază 3, mirabegron a fost administrat cu alimente, demonstrând atât siguranță, cât și eficacitate. Recomandările de doze se bazează pe expunerea așteptată în stare de sațietate. Prin urmare, la pacienții copii și adolescenți, mirabegron trebuie administrat cu alimente, în doza recomandată.

Distribuție

Adulți

Mirabegron este distribuit extensiv. Volumul de distribuție la starea de echilibru (V_{ech}) este de aproximativ 1 670 l. Mirabegron este legat (aproximativ 71%) de proteinele plasmatică și prezintă o afinitate moderată pentru albumină și glicoproteina alfa-1 acidă. Mirabegron se distribuie în eritrocite. Concentrațiile *in vitro* de ^{14}C -mirabegron din eritrocite au fost de aproximativ 2 ori mai mari decât în plasmă.

Copii și adolescenți

Volumul de distribuție al mirabegron a fost relativ mare și a crescut direct proporțional cu greutatea corporală, în conformitate cu principiile alometrice, pe baza analizei farmacocinetice a populației. Vârsta, sexul și categoria de pacienți nu au avut niciun efect asupra volumului de distribuție după luarea în considerare a posibilelor diferențe de greutate corporală.

Metabolizare

Mirabegron este metabolizat prin căi multiple care implică dezalchilare, oxidare, glucuronidare (directă) și hidroliză amidică. Mirabegron este componenta circulatorie majoră după administrarea unei singure doze de ^{14}C -mirabegron. La nivelul plasmă pacienților adulți au fost observați doi metaboliți principali; ambii sunt glucuronide de fază 2, care reprezintă 16% și 11% din expunerea totală. Acești metaboliți nu sunt farmacologic activi.

Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro*, este puțin probabil ca mirabegron să inhibe metabolizarea medicamentelor administrate concomitent, care sunt metabolizate de următoarele sisteme enzimatic P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2E1, deoarece mirabegron nu inhibă activitatea acestor enzime la concentrații relevante clinic. Mirabegron nu este inductor pentru CYP1A2 sau CYP3A. Se anticipează ca mirabegron să nu determine efecte relevante clinic ale inhibării transferului de medicamente mediat de transportorii organici cationici (OCT).

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

Polimorfismul CYP2D6

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

Eliminare

Adulți

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

Copii și adolescenți

S-a estimat o creștere a clearance-ului pentru mirabegron direct proporțională cu greutatea corporală, în conformitate cu principiile alometrice, pe baza analizei farmacocinetice a populației. Parametrul clearance-ului aparent a fost semnificativ afectat de doză, formă farmaceutică și efectele alimentare asupra biodisponibilității relative. Valorile clearance-ului aparent au variat considerabil, dar au fost, în general, similare la copii și adolescenți, în pofida diferențelor de greutate corporală, din cauza acestor efecte asupra biodisponibilității.

Vârsta

Adulți

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

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, nu s-a estimat niciun efect al vârstei asupra parametrilor farmacocinetici cheie pentru mirabegron, după luarea în considerare a diferențelor de greutate corporală. Modelele care au inclus vârsta nu au arătat îmbunătățiri semnificative ale modelului farmacocinetic pentru copii și adolescenți, ceea ce indică faptul că includerea greutății corporale a reprezentat o măsură suficientă pentru a aborda diferențele de farmacocinetică ale mirabegron cauzate de vârstă.

Sexul

Adulți

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

Copii și adolescenți

Sexul nu are un efect semnificativ asupra farmacocineticii mirabegron la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani.

Rasa

Farmacocinetica mirabegron la adulți nu este influențată de rasă.

Insuficiență renală

După administrarea unei singure doze de Betmiga 100 mg la voluntarii adulți cu insuficiență renală ușoară (eRFG prin formula MDRD de 60 – 89 ml/minut și 1,73 m²), valorile medii ale $C_{\max}$ și ASC pentru mirabegron au crescut cu 6% și 31% față de voluntarii adulți cu funcție renală normală. La voluntarii adulți cu insuficiență renală moderată (eRFG prin formula MDRD de 30 – 59 ml/minut și 1,73 m²), valorile medii ale $C_{\max}$ și ASC au crescut cu 23% și, respectiv, 66%. La voluntarii adulți cu insuficiență renală severă (eRFG prin formula MDRD de 15 – 29 ml/minut și 1,73 m²), valorile medii de $C_{\max}$ și ASC au fost cu 92% și 118% mai mari. Mirabegron nu a fost studiat la pacienții cu IRST (eRFG < 15 ml/minut și 1,73 m²) sau pacienți care necesită hemodializă.

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

Mirabegron nu a avut efecte perceptibile asupra nivelurilor de hormoni gonadotropici sau steroizi sexuali. În plus, la doze cu valori mai mici decât cele letale (echivalentul dozei umane a fost de 19 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om) nu s-au observat efecte asupra fertilității.

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

Profilul general de siguranță la puii de șobolan a fost comparabil cu cel observat la animalele adulte. Studiile repetate vizând siguranța dozelor efectuate la puii de șobolan nu au indicat niciun efect asupra dezvoltării fizice sau maturizării sexuale. Administrarea mirabegron începând cu vârsta înțărării și până la vârsta maturității sexuale nu a avut niciun efect asupra capacității de procreare, fertilității sau dezvoltării embriofetale. Administrarea de mirabegron a sporit lipoliza și consumul de hrană la puii de șobolan.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Macrogol 8000 și 2 000 000
Hidroxipropilceluloză
Butilhidroxitoluen
Stearat de magneziu

Film

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Hipromeloză 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Hipromeloză 2 910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere de Al/Al în cutii de carton care conțin 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 sau 200 comprimate.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 decembrie 2012
Data ultimei reînnoiri: 18 septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 8 mg/ml granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită conține 8,3 g granule de mirabegron, care conțin mirabegron 830 mg.

După reconstituire, un flacon conține 105 ml de suspensia orală. Fiecare ml de suspensia orală conține mirabegron 8 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml de suspensie orală conține parahidroxibenzoat de etil (E214) 0,5 mg

Fiecare ml de suspensie orală conține parahidroxibenzoat de metil (E218) 1,4 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită.

Granule de culoare alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită este indicat în tratamentul hiperactivității neurogenice a detrusorului (HND) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Copiilor și adolescenților cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani care suferă de HND li se pot administra Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită sau Betmiga comprimate cu eliberare prelungită, în funcție de greutatea corporală a pacientului.

Doza recomandată de Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită este determinată în funcție de greutatea pacientului și trebuie administrată o dată pe zi, împreună cu alimente.

Tratamentul trebuie început cu doza inițială recomandată. Ulterior, doza poate fi crescută până la cea mai mică doză eficientă. Doza maximă nu trebuie depășită. Pacienții care ating sau depășesc greutatea de 35 kg în timpul tratamentului pot fi trecuți de la suspensia orală la comprimate, dacă pot înghiți comprimate. Pacienții cărora li se administrează doza de 6 ml suspensie orală pot fi trecuți la doza de 25 mg per comprimat, iar pacienții cărora li se administrează doza de 10 ml suspensie orală pot fi trecuți la doza de 50 mg per comprimat. În timpul tratamentului de lungă durată, pacienții trebuie evaluați periodic pentru continuarea tratamentului și pentru eventualele ajustări ale dozei, cel puțin o dată pe an, sau mai frecvent, dacă este indicat.

Tabelul de mai jos indică dozele de suspensie orală în funcție de intervalul de greutate corporală.

Tabelul 1: Recomandări de dozare zilnică a suspensiei orale pentru copii și adolescenți cu HND, cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, în funcție de greutatea corporală a pacientului

Interval de greutate corporală (kg)	Doza inițială (ml)	Doza maximă (ml)
între 11 și < 22	3	6
între 22 și < 35	4	8
≥ 35	6	10

Pacienții trebuie instruiți să-și administreze orice doză omisă dacă nu au trecut mai mult de 12 ore de la momentul dozei omise. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, doza omisă poate fi sărită, iar următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal (IRST) (rata de filtrare glomerulară estimată (eRFG) < 15 ml/min/1,73 m²), pacienți care necesită hemodializă sau pacienți cu insuficiență renală severă (clasa Child-Pugh C); prin urmare, nu este recomandat pentru aceste grupe de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tabelul de mai jos indică recomandările de dozare zilnică a suspensiei orale pentru copii și adolescenți cu HND, cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, suferind de insuficiență renală sau hepatică, în funcție de greutatea corporală a pacientului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Tabelul 2: Recomandări de dozare zilnică a suspensiei orale pentru copii și adolescenți cu HND, cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, suferind de insuficiență renală sau hepatică, în funcție de greutatea corporală a pacientului

Parametru	Clasificare	Interval de greutate corporală (kg)	Doza inițială (ml)	Doza maximă (ml)
Insuficiență renală ⁽¹⁾	Ușoară/moderată*	între 11 și < 22	3	6
		între 22 și < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Severă**	între 11 și < 22	3	3
		între 22 și < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	IRST	Nerecomandat		
Insuficiență hepatică ⁽²⁾	Ușoară*	între 11 și < 22	3	6
		între 22 și < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Moderată**	între 11 și < 22	3	3
		între 22 și < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Severă	Nerecomandat		

1. Ușoară/moderată: eRFG 30–89 ml/min/1,73 m²; Severă: eRFG 15–29 ml/min/1,73 m²; IRST: eRFG < 15 ml/min/1,73 m². Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată.
2. Ușoară: Clasa Child-Pugh A; Moderată: Clasa Child-Pugh B; Severă: Clasa Child-Pugh C;

* La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată sau insuficiență hepatică ușoară cărora li se administrează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A, doza recomandată nu depășește doza inițială.

** Nu se recomandă pentru pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică moderată cărora li se administrează concomitent inhibitori puternici ai CYP3A.

Sexul

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de sex.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea mirabegron la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite.

Mod de administrare

Mirabegron granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită este destinat administrării orale și trebuie să fie luat o dată pe zi, împreună cu alimente.

Granulele trebuie reconstituite cu 100 ml de apă înainte de administrare. Dacă este inclusă o măsură dozatoare, aceasta trebuie utilizată pentru măsurarea volumului de apă utilizat pentru reconstituire. Instrucțiunile privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare sunt incluse la pct. 6.6. După reconstituire, suspensia orală are culoarea galben maroniu pal.

Seringa pentru administrare orală și adaptorul furnizate împreună cu Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită trebuie utilizate pentru măsurarea și administrarea dozei corecte.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Insuficiență renală

Mirabegron nu a fost studiat la pacienți cu IRST (eRFG < 15 ml/min/1,73 m²) sau pacienți care necesită hemodializă și de aceea nu este recomandat pentru utilizare la aceste grupe de pacienți. Există date limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (eRFG de 15 – 29 ml/min/1,73 m²); pe baza rezultatelor unui studiu de farmacocinetică (vezi pct. 5.2), la acest grup de pacienți se recomandă o doză care nu va depăși doza inițială. La pacienții cu insuficiență renală severă (eRFG de 15 – 29 ml/min/1,73 m²) nu se recomandă utilizarea concomitentă a acestui medicament cu inhibitori potenți de izoenzime CYP3A (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

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

Hipertensiunea arterială

Mirabegron poate crește tensiunea arterială la copii și adolescenți. Creșterile tensiunii arteriale pot fi mai mari la copii (cu vârsta între 3 și mai puțin de 12 ani) decât la adolescenți (cu vârsta între 12 și mai puțin de 18 ani). Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul și, periodic, în timpul tratamentului cu mirabegron.

Pacienții cu interval QT prelungit congenital sau dobândit

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

Pacienții cu obstrucție subvezicală și pacienți în tratament cu medicamente antimuscarinice pentru sindrom de vezică hiperactivă (VHA)

După punerea pe piață a medicamentului, s-au raportat cazuri de retenție urinară la pacienții cu obstrucție subvezicală și pacienții tratați pentru VHA cu medicamente antimuscarinice care au primit mirabegron. Un studiu clinic controlat, de evaluare a siguranței la pacienții cu obstrucție subvezicală nu a demonstrat creșterea retenției urinare la pacienții în tratament cu mirabegron; totuși, mirabegron trebuie administrat cu precauție la pacienții cu obstrucție subvezicală semnificativă clinic. Mirabegron trebuie administrat cu precauție și la pacienții cu medicație antimuscarinică pentru tratamentul VHA.

Excipienți

Granulele pentru suspensie orală cu eliberare prelungită cu mirabegron conțin parahidroxibenzoat de etil (E214) și parahidroxibenzoat de metil (E218). Aceste substanțe pot provoca reacții alergice (posibil întârziate).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 10 ml de suspensie orală, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Informații obținute la utilizarea *in vitro*

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

Informații obținute la utilizarea *in vivo*

Interacțiuni medicamentoase

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

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

Efectul inhibitorilor enzimatici

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

Efectul inductorilor enzimatici

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

Polimorfismul CYP2D6

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

Efectul mirabegron asupra substraturilor CYP2D6

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

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

Efectul mirabegronului asupra transportorilor

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

Alte interacțiuni

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

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea mirabegron la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită nu este recomandat în timpul sarcinii.

Alăptarea

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

Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării comprimatelor de mirabegron a fost evaluată pe 8 433 pacienți adulți cu VHA, dintre care la 5 648 s-a administrat cel puțin o doză de mirabegron în timpul studiilor clinice de fază 2/3 și 622 de pacienți la care s-a administrat mirabegron pentru cel puțin 1 an (365 de zile). În cele trei studii de fază 3, cu design dublu orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni, 88% dintre pacienți au terminat tratamentul cu acest medicament, iar 4% dintre pacienți au oprit tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de severitate ușoară spre moderată.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate pentru pacienții adulți tratați cu mirabegron 50 mg în timpul celor trei studii de fază 3, cu design dublu orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni sunt tahicardia și infecțiile de tract urinar. Frecvența tahicardiei a fost de 1,2% la pacienții la care s-a administrat mirabegron 50 mg. Tahicardia a dus la întreruperea tratamentului la 0,1% dintre pacienții la care s-a administrat mirabegron 50 mg. Frecvența infecțiilor de tract urinar a fost de 2,9% la pacienții la care s-a administrat mirabegron 50 mg. Niciunul dintre pacienții la care s-a administrat mirabegron 50 mg nu a avut infecții de tract urinar care să determine întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse grave au inclus fibrilația atrială (0,2 %).

Reacțiile adverse observate în timpul studiului cu durată de 1 an (studiu pe termen lung) controlat activ (antagonist muscarinic) au fost similare ca tip și severitate cu cele observate în cele trei studii de fază 3, cu design dublu orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul de mai jos arată frecvența apariției reacțiilor adverse raportate pentru mirabegron la adulții cu VHA în timpul tratamentului în cadrul celor trei studii de fază 3, cu design dublu orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni.

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Infecții și infestări	Infecție de tract urinar	Infecție vaginală Cistită			
Tulburări psihice					Insomnie* Stare de confuzie*
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee* Amețeli*				
Tulburări oculare			Edem palpebral		
Tulburări cardiace	Tahicardie	Palpitații Fibrilație atrială			
Tulburări vasculare				Puseu de hipertensiune arterială*	
Tulburări gastro-intestinale	Greață* Constipație* Diaree*	Dispepsie Gastrită	Edem al buzelor		
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor GGT Creștere a valorilor AST Creștere a valorilor ALT			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie Erupție cutanată Erupție cutanată maculară Erupție cutanată papulară Prurit	Vasculită leucocitoclastică Purpură Angioedem*		

Sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Edem articular			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Retenție urinară*		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Prurit vulvo-vaginal			
Investigații diagnostice		Creștere a tensiunii arteriale			

* observat în timpul experienței de după punerea pe piață

Copii și adolescenți

Siguranța mirabegron suspensie orală și comprimate a fost evaluată la 86 pacienți copii și adolescenți cu HND, cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, în cadrul unui studiu de titrare a dozelor multicentric, deschis, controlat prin valori de referință, de 52 săptămâni. Cel mai frecvent raportate reacții adverse observate la copii și adolescenți au fost infecția tractului urinar, constipația și greața.

La pacienții copii și adolescenți cu HND, nu au fost raportate reacții adverse severe la medicament.

În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți este similar cu cel observat la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

4.9 Supradozaj

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru frecvența urinară și incontinența, codul ATC: G04BD12.

Mecanism de acțiune

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

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

Efecte farmacodinamice

Dinamică urinară

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

Efectul asupra intervalului QT

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

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

mirabegron în doză de 50 mg, diferența medie față de placebo în ceea ce privește intervalul QTcI la 5 ore după administrarea dozei a fost de 3,67 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 5,72 msec). La bărbați, diferența a fost de 2,89 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 4,90 msec). Pentru doza de 200 mg de mirabegron, intervalul QTcI nu a depășit 10 msec în niciun moment la bărbați, în timp ce pentru femei limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit nu a depășit 10 msec în intervalul 0,5–6 ore, cu o diferență maximă față de placebo la 5 ore, unde efectul mediu a fost de 10,42 msec (limita superioară a intervalului de încredere 95% uni-partit: 13,44 msec). Rezultatele privind QTcF și QTcIf au fost concordante cu QTcI.

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

Efecte asupra pulsului și tensiunii arteriale la pacienții adulți cu VHA

În trei studii de fază 3 cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni la pacienți cu VHA (vârsta medie de 59 ani) cărora li s-a administrat mirabegron 50 mg o dată pe zi, s-a observat o creștere cu diferența medie față de placebo de aproximativ 1 bpm pentru frecvența cardiacă și de aproximativ 1 mmHg sau mai puțin pentru tensiunea arterială sistolică/diastolică (TAS/TAD). Modificările frecvenței cardiace și tensiunii arteriale au fost reversibile la întreruperea tratamentului.

Efecte asupra tensiunii arteriale la copii și adolescenții cu HND

Mirabegron poate crește tensiunea arterială la copii și adolescenți. Creșterile tensiunii arteriale pot fi mai mari la copii (cu vârsta între 3 și mai puțin de 12 ani) decât la adolescenți (cu vârsta între 12 și mai puțin de 18 ani). Tensiunea arterială trebuie măsurată înainte de a începe tratamentul și, periodic, în timpul tratamentului cu mirabegron.

Efectul asupra presiunii intraoculare (PIO)

Mirabegron 100 mg o dată pe zi nu a determinat creșterea PIO la subiecții adulți sănătoși după 56 de zile de tratament. Într-un studiu de fază 1 care a evaluat efectul Betmiga asupra PIO folosind tonometria cu aplanție Goldmann la 310 subiecți sănătoși, doza de 100 mg de mirabegron a fost non-inferioară față de placebo în ceea ce privește obiectivul primar referitor la diferența dintre tratamente în modificarea medie de la momentul inițial la ziua 56 a PIO medii a subiecților; limita superioară a intervalului de încredere bi-partit de 95% privind diferența între tratamentele cu mirabegron 100 mg și placebo a fost de 0,3 mmHg.

Eficacitate și siguranță clinică

Vezica urinară hiperactivă la pacienți adulți

Eficacitatea mirabegron a fost evaluată în trei studii randomizate de fază 3, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durată de 12 săptămâni, privind tratamentul vezicii hiperactive cu simptome de imperiozitate micțională și frecvență micțională crescută, cu sau fără incontinență. Au fost incluși pacienți femei (72 %) și bărbați (28 %) cu o vârstă medie de 59 de ani (interval cuprins între 18-95 ani). Populația de studiu a cuprins aproximativ 48% de pacienți cărora nu li s-a administrat tratament antimuscarinic anterior, precum și aproximativ 52% de pacienți tratați anterior cu medicamente antimuscarinice. Într-un studiu, la 495 de pacienți s-a administrat tratament de control activ (tolterodină, forma farmaceutică cu eliberare prelungită).

Obiectivele de eficacitate primare au fost (1) modificarea de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a numărului mediu de episoade de incontinență în 24 de ore și (2) modificarea de la momentul inițial la sfârșitul tratamentului a numărului mediu de micțiuni în 24 de ore, bazat pe un jurnal de 3 zile de evaluare a micțiunilor. Mirabegron a demonstrat îmbunătățirea semnificativă statistic a rezultatelor în comparație cu placebo, atât în ceea ce privește obiectivele primare, cât și cele secundare (vezi Tabelele 3 și 4).

Tabelul 3: Rezultatele pentru obiectivele de eficacitate primare și obiective secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile combinate la adulți

Parametrul	Date cumulate din studiile 046, 047, 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv primar)		
n	878	862
Numărul mediu la momentul inițial	2,73	2,71
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,10	-1,49
Modificarea medie față de placebo* (ÎÎ 95%)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
Valoarea p	--	< 0,001‡
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS) (Obiectiv primar)		
n	1328	1324
Numărul mediu la momentul inițial	11,58	11,70
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,20	-1,75
Modificarea medie față de placebo* (ÎÎ 95%)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
Valoarea p	--	< 0,001‡
Volumul urinar mediu eliminat (ml) per micțiune (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1328	1322
Volumul mediu la momentul inițial	159,2	159,0
Modificarea medie față de momentul inițial*	9,4	21,4
Modificarea medie față de placebo* (ÎÎ 95%)	--	11,9 (8,3; 15,5)
Valoarea p	--	< 0,001‡
Nivelul mediu de imperiozitate micțională (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1325	1323
Nivelul mediu la momentul inițial	2,39	2,42
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,15	-0,26
Modificarea medie față de placebo* (ÎÎ 95%)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
Valoarea p	--	< 0,001‡
Numărul mediu de episoade de incontinență prin imperiozitate micțională în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv secundar)		
n	858	834
Numărul mediu la momentul inițial	2,42	2,42
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,98	-1,38
Modificarea medie față de placebo* (ÎÎ 95%)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
Valoarea p	--	< 0,001‡
Numărul mediu de episoade de imperiozitate micțională de grad 3 sau 4 în 24 de ore (FAS) (Obiectiv secundar)		
n	1324	1320
Numărul mediu la momentul inițial	5,61	5,80
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,29	-1,93
Modificarea medie față de placebo* (ÎÎ 95%)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
Valoarea p	--	< 0,001‡

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

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

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

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

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

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

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

ÎI: Interval de încredere

Tabelul 4: Rezultatele pentru obiectivele de eficacitate primare și obiective secundare selectate la sfârșitul tratamentului pentru studiile 046, 047 și 074 la adulți

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

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Modificarea medie față de placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Interval de încredere 95%	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
Valoarea p	--	<0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Volumul urinar mediu eliminat (ml) per micțiune (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Volumul mediu la momentul inițial	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Modificarea medie față de momentul inițial*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Modificarea medie față de placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Interval de încredere 95%	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
Valoarea p	--	<0,001‡	<0,001†	--	0,001‡	--	<0,001‡
Nivelul mediu de imperiozitate micțională (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Nivelul mediu la momentul inițial	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Modificarea medie față de placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Interval de încredere 95%	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
Valoarea p	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	<0,001§
Numărul mediu de episoade de incontinență prin imperiozitate micțională în 24 de ore (FAS-I) (Obiectiv secundar)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Numărul mediu la momentul inițial	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33

Parametrul	Studiul 046			Studiul 047		Studiul 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Modificarea medie față de placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
Interval de încredere 95%	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
Valoarea p	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Numărul mediu de episoade de imperiozitate micțională de grad 3 sau 4 în 24 ore (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Numărul mediu la momentul inițial	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Modificarea medie față de momentul inițial*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Modificarea medie față de placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Interval de încredere 95%	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
Valoarea p	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Satisfacția oferită de tratament – scala vizuală analogă (FAS) (Obiectiv secundar)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gradul mediu de satisfacție la momentul inițial	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Modificarea medie față de momentul inițial*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Modificarea medie față de placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Interval de încredere 95%	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
Valoarea p	--	0,001†	0,008†	--	<0,001†	--	<0,001†

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Eficacitatea a fost demonstrată la pacienții cu VHA cu sau fără tratament antimuscarinic anterior. În plus, mirabegron s-a dovedit eficient la pacienții care au întrerupt anterior tratamentul antimuscarinic pentru VHA din cauza efectului insuficient (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele pentru obiectivele primare de eficacitate pentru pacienții adulți cu sindrom de vezică hiperactivă și tratament antimuscarinic anterior

Parametrul	Studii combinate (046, 047, 074)		Studiul 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg
Pacienți cu sindrom de vezică hiperactivă fără tratament antimuscarinic anterior					
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Numărul mediu de la momentul inițial	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Diferența medie față de placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Interval de încredere de 95%	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Numărul mediu de la momentul inițial	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Diferența medie față de placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Interval de încredere de 95%	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64; 0,23)

Parametrul	Studii combinate (046, 047, 074)		Studiul 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodină ER 4 mg
Pacienți cu sindrom de vezică hiperactivă cu tratament antimuscarinic anterior care au întrerupt tratamentul din cauza efectului insuficient					
Numărul mediu de episoade de incontinență în 24 de ore (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Numărul mediu de la momentul inițial	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Diferența medie față de placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Interval de încredere de 95%	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63; 0,50)
Numărul mediu de micțiuni în 24 de ore (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Numărul mediu de la momentul inițial	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Modificarea medie față de momentul inițial*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Diferența medie față de placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Interval de încredere de 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64; 0,47)

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

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

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

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

Hiperactivitate neurogenă a detrusorului la copii și adolescenți

Eficacitatea mirabegron suspensie orală și comprimate a fost evaluată în cadrul unui studiu de titrare a dozelor multicentric, deschis, controlat prin valori de referință, de 52 săptămâni, pentru tratarea hiperactivității neurogene a detrusorului la copii și adolescenți. Pacienții aveau diagnostic de hiperactivitate neurogenă a detrusorului cu contracții involuntare ale mușchiului detrusor, cu o creștere a presiunii detrusorului mai mare de 15 cm H₂O, fiind supuși unei cateterizări intermitente curate (CIC). Pacienților cu greutatea ≥ 35 kg li s-au administrat comprimate, iar pacienților cu greutatea < 35 kg (sau ≥ 35 kg, dar incapabili să tolereze comprimate) li s-a administrat suspensie orală. În cazul tuturor pacienților, mirabegron a fost administrat pe cale orală, o dată pe zi, cu alimente. Doza inițială (PED25) a fost un comprimat de 25 mg sau între 3 și 6 ml de suspensie orală (în funcție de greutatea corporală). Titlul acestei doze a fost crescut la PED50, un comprimat de 50 mg, respectiv 6 – 11 ml de suspensie orală (în funcție de greutatea corporală). Perioada de titrare a dozei a fost de maximum 8 săptămâni, fiind urmată de o perioadă de menținere a dozei de cel puțin 52 săptămâni.

În total, mirabegron a fost administrat unui număr de 86 pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani. Dintre aceștia, 71 pacienți au terminat tratamentul până în săptămâna 24, iar 70 pacienți au terminat un tratament de 52 săptămâni. În total, 68 pacienți au înregistrat măsurători de dinamică urinară valide în vederea evaluării eficacității. Populația de studiu a inclus 39 (45,3%) pacienți de sex

masculin și 47 (54,7%) pacienți de sex feminin. Doza de menținere optimizată în cadrul populației de studiu a constat în doza maximă la 94% dintre pacienți și în doza inițială la 6% dintre pacienți.

Cele mai frecvente (la peste 10% din toți pacienții) afecțiuni medicale de fond asociate cu hiperactivitatea neurogenă a detrusorului la copiii și adolescenții incluși în studiu au fost anomalia congenitală a sistemului nervos central (54,5% și, respectiv, 48,4%), meningomielocelul (27,3% și, respectiv, 19,4%) și spina bifida (10,9% și, respectiv, 12,9%). În cazul adolescenților, 12,9% au avut o leziune la nivelul coloanei vertebrale.

Obiectivul de eficacitate primar a fost reprezentat de modificarea de la momentul inițial a capacității cistometrice maxime (CCM) după 24 săptămâni de tratament cu mirabegron. S-au observat îmbunătățiri ale CCM la toate grupele de pacienți (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Obiectiv de eficacitate primar copii și adolescenți cu HND

Parametru	Copii cu vârsta între 3 și < 12 ani (N=43)* Medie (DS)	Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani (N=25)* Medie (DS)
Capacitate cistometrică maximă (ml)		
Momentul inițial	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Săptămâna 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Modificarea față de momentul inițial	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
Interval de încredere 95%	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N reprezintă numărul de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză și care au înregistrat valori valide pentru CCM la momentul inițial și în săptămâna 24.

Obiectivele secundare de eficacitate au fost reprezentate de modificarea de la momentul inițial a complianței vezicale, numărul de contracții ale detrusorului hiperactiv, presiunea detrusorului la finalul umplerii vezicii urinare, volumul vezicii urinare înainte de prima contracție a mușchiului detrusor, volumul maxim de urină cateterizat pe zi și numărul de episoade de scurgeri pe zi după 24 de săptămâni de tratament cu mirabegron (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7: Obiective secundare de eficacitate la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Parametru	Copii cu vârsta între 3 și < 12 ani (N=43)* Medie (DS)	Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani (N=25)* Medie (DS)
Complianța vezicală (ml/cm H₂O)†		
Momentul inițial	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Săptămâna 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Modificarea față de momentul inițial	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
Interval de încredere 95%	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Număr de contracții ale detrusorului hiperactiv (> 15 cm H₂O)†		
Momentul inițial	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Săptămâna 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Modificarea față de momentul inițial	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
Interval de încredere 95%	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Presiunea mușchiului detrusor (cm H₂O) la finalul umplerii vezicii urinare†		
Momentul inițial	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Săptămâna 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Modificarea față de momentul inițial	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
Interval de încredere 95%	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Volumul vezicii urinare înainte de prima contracție a detrusorului (> 15 cm H₂O)†		
Momentul inițial	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Săptămâna 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Modificarea față de momentul inițial	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
Interval de încredere 95%	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Volum maxim de urină cateterizat pe zi (ml)†		
Momentul inițial	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Săptămâna 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Modificarea față de momentul inițial	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
Interval de încredere 95%	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Număr de episoade de scurgeri pe zi†		
Momentul inițial	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Săptămâna 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Modificarea față de momentul inițial	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
Interval de încredere 95%	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N reprezintă numărul de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză și care au înregistrat valori valide pentru CCM la momentul inițial și în săptămâna 24.

† Numărul de pacienți (copii/adolescenți) cu date disponibile la momentul inițial și în săptămâna 24; Complianță vezicală: n=33/21; Număr de contracții ale detrusorului hiperactiv: n=36/22; Presiunea detrusorului la finalul umplerii vezicii: n=36/22; Volumul vezicii urinare înainte de prima contracție a detrusorului: n=38/24; Volumul maxim de urină cateterizat pe zi: n=41/23; Numărul de episoade de scurgeri pe zi: n=26/21.

Obiectivele evaluate în baza chestionarelor pentru pacienți și clinicieni au inclus acceptabilitatea, modificarea de la momentul inițial conform Chestionarului pentru incontinență pediatrică (PIN-Q), modificarea de la momentul inițial conform scalei Impresia globală a severității din perspectiva pacientului (PGI-S) și a Impresiei globale a schimbării din perspectiva clinicianului (CGI-C) (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8: Obiective evaluate în baza chestionarelor pentru pacienți și clinicieni la copii și adolescenți cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Parametru	Copii cu vârsta între 3 și < 12 ani (N=43)* Medie (DS)	Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani (N=25)* Medie (DS)
Punctaj conform Chestionarului de incontinență pediatrică (PIN-Q)†		
Momentul inițial	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Săptămâna 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Modificarea față de momentul inițial	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
Interval de încredere 95%	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Punctaj total conform scalei Impresia globală a severității din perspectiva pacientului (PGI-S)†		
Momentul inițial	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Săptămâna 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Modificarea față de momentul inițial	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
Interval de încredere 95%	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Total conform Impresiei globale a schimbării din perspectiva clinicianului (CGI-C) în săptămâna 24, N (%)†		
S-a îmbunătățit foarte mult	6 (14,6%)	10 (41,7%)
S-a îmbunătățit mult	24 (58,5%)	7 (29,2%)
S-a îmbunătățit în mică măsură	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Nicio schimbare	4 (9,8%)	1 (4,2%)
S-a înrăutățit în mică măsură	1 (2,4%)	1 (4,2%)
S-a înrăutățit mult	0	0
S-a înrăutățit foarte mult	0	0

* N reprezintă numărul de pacienți cărora li s-a administrat cel puțin o doză și care au înregistrat valori valide pentru CCM la momentul inițial și în săptămâna 24.

† Numărul de pacienți (copii/adolescenți) cu date disponibile la momentul inițial și în săptămâna 24. Punctaj PIN-Q: n=24/21, Punctaj total PGI-S: n=25/22; Total CGI-C în săptămâna 24: n=41/24.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu mirabegron la toate subgrupele de copii și adolescenți în „Tratamentul vezicii urinare hiperactive idiopatice” (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Comprimate

Adulți

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

Comprimat sau granule pentru suspensie orală

Copii și adolescenți

Valoarea mediană a T_{max} pentru mirabegron ca urmare a administrării pe cale orală a unei singure doze de mirabegron suspensie orală sau comprimate la pacienții în stare de sațietate a fost de 4-5 ore.

Analiza farmacocinetică asupra populației a proiectat o valoare mediană T_{max} a mirabegron suspensie orală sau comprimate, în stare de echilibru, de 3-4 ore.

Biodisponibilitatea formei farmaceutice de suspensie orală este mai mică decât cea a comprimatului. Raportul expunerii medii în cadrul populației (ASC_{tau}) dintre suspensia orală și comprimat este de aproximativ 45%.

Efectul alimentelor asupra absorbției

Comprimat

Adulți

Administrarea concomitentă a unui comprimat de 50 mg cu alimente bogate în grăsimi a determinat scăderea valorilor C_{max} și ASC de mirabegron cu 45% și, respectiv, 17%. O masă săracă în grăsimi a determinat scăderea valorilor C_{max} și ASC de mirabegron cu 75% și, respectiv, 51%. În studiile de fază 3 la adulți, mirabegron a fost administrat cu și fără alimente și a demonstrat atât siguranță, cât și eficacitate. De aceea, mirabegron se poate administra în doza recomandată cu sau fără alimente

Comprimat sau granule pentru suspensie orală

Copii și adolescenți

Modelul farmacocinetic în cadrul populației a estimat că pacienții cărora li se administrează mirabegron în stare de sațietate vor avea o valoare ASC_{tau} în stare de echilibru de 44,7% raportat la administrarea în condiții a jeun. Această valoare se corelează cu rezultatele ASC_{inf} observate în studiile vizând efectele alimentare pentru doze unice de mirabegron. În studiul pediatric de fază 3, mirabegron a fost administrat cu alimente, demonstrând atât siguranță, cât și eficacitate. Recomandările de doze se bazează pe expunerea așteptată în stare de sațietate. Prin urmare, la pacienții copii și adolescenți, mirabegron trebuie administrat cu alimente, în doza recomandată.

Distribuție

Comprimat

Adulți

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

Comprimat sau granule pentru suspensie orală

Copii și adolescenți

Volumul de distribuție al mirabegron a fost relativ mare și a crescut direct proporțional cu greutatea corporală, în conformitate cu principiile alometrice, pe baza analizei farmacocinetice a populației.

Vârsta, sexul și categoria de pacienți nu au avut niciun efect asupra volumului de distribuție după luarea în considerare a posibilelor diferențe de greutate corporală.

Metabolizare

Mirabegron este metabolizat prin căi multiple care implică dezechilare, oxidare, glucuronidare (directă) și hidroliză amidică. Mirabegron este componenta circulatorie majoră după administrarea unei singure doze de ^{14}C -mirabegron. La nivelul plasmei pacienților adulți au fost observați doi metaboliți principali; ambii sunt glucuronide de fază 2, care reprezintă 16% și 11% din expunerea totală. Acești metaboliți nu sunt farmacologic activi.

Pe baza datelor obținute din studiile *in vitro*, este puțin probabil ca mirabegron să inhibe metabolizarea medicamentelor administrate concomitent, care sunt metabolizate de următoarele sisteme enzimice P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2E1, deoarece mirabegron nu inhibă activitatea acestor enzime la concentrații relevante clinic. Mirabegron nu este inductor pentru CYP1A2 sau CYP3A. Se anticipează ca mirabegron să nu determine efecte relevante clinic ale inhibării transferului de medicamente mediat de transportorii organici cationici (OCT).

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

Polimorfismul CYP2D6

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

Eliminare

Comprimate

Adulți

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

Comprimate sau granule pentru suspensie orală

Copii și adolescenți

S-a estimat o creștere a clearance-ului pentru mirabegron direct proporțională cu greutatea corporală, în conformitate cu principiile alometrice, pe baza analizei farmacocinetice a populației. Parametrul clearance-ului aparent a fost semnificativ afectat de doză, formă farmaceutică și efectele alimentare

asupra biodisponibilității relative. Valorile clearance-ului aparent au variat considerabil, dar au fost, în general, similare la copii și adolescenți, în pofida diferențelor de greutate corporală, din cauza acestor efecte asupra biodisponibilității.

Vârsta

Comprimat

Adulți

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

Comprimat sau granule pentru suspensie orală

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani, nu s-a estimat niciun efect al vârstei asupra parametrilor farmacocinetici cheie pentru mirabegron, după luarea în considerare a diferențelor de greutate corporală. Modelele care au inclus vârsta nu au arătat îmbunătățiri semnificative ale modelului farmacocinetic pentru copii și adolescenți, ceea ce indică faptul că includerea greutății corporale a reprezentat o măsură suficientă pentru a aborda diferențele de farmacocinetică ale mirabegron cauzate de vârstă.

Sexul

Comprimat

Adulți

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

Comprimat sau granule pentru suspensie orală

Copii și adolescenți

Sexul nu are un efect semnificativ asupra farmacocineticii mirabegron la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani.

Rasa

Farmacocinetica mirabegron la adulți nu este influențată de rasă.

Insuficiență renală

După administrarea unei singure doze de mirabegron 100 mg la voluntarii adulți cu insuficiență renală ușoară (eRFG prin formula MDRD de 60 - 89 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$), valorile medii ale $C_{\max}$ și ASC pentru mirabegron au crescut cu 6% și 31% față de voluntarii adulți cu funcție renală normală. La voluntarii adulți cu insuficiență renală moderată (eRFG prin formula MDRD de 30 - 59 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$), valorile medii ale $C_{\max}$ și ASC au crescut cu 23% și, respectiv, 66%. La voluntarii adulți cu insuficiență renală severă (eRFG prin formula MDRD de 15 - 29 ml/minut și $1,73 \text{ m}^2$), valorile medii de $C_{\max}$ și ASC au fost cu 92% și 118% mai mari. Mirabegron nu a fost studiat la pacienții cu IRST (eRFG $< 15 \text{ ml/minut}$ și $1,73 \text{ m}^2$) sau pacienți care necesită hemodializă.

Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

Profilul general de siguranță la puii de șobolan a fost comparabil cu cel observat la animalele adulte. Studiile repetate vizând siguranța dozelor efectuate la puii de șobolan nu au indicat niciun efect asupra dezvoltării fizice sau maturizării sexuale. Administrarea mirabegron începând cu vârsta înțărării și până la vârsta maturității sexuale nu a avut niciun efect asupra capacității de procreare, fertilității sau dezvoltării embriofetale. Administrarea de mirabegron a sporit lipoliza și consumul de hrană la puii de șobolan.

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polistiren sulfonat de sodiu
Acid clorhidric diluat
Gumă de xantan
Hipromeloză
Manitol (E421)
Stearat de magneziu
Acesulfam de potasiu
Parahidroxibenzoat de metil (E218)
Parahidroxibenzoat de etil (E214)

Simeticonă
Dioxid de siliciu coloidal hidratat

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

3 ani

După reconstituire

A se păstra suspensia reconstituită la temperaturi sub 25 °C timp de până la 28 de zile după data preparării suspensiei. A nu se păstra la frigider sau congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra flaconul în pungă nedeschisă pentru a fi protejat de umiditate până în momentul reconstituirii.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Există două forme de prezentare a Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită și ambele sunt furnizate sub forma a mai multor componente utilizate pentru reconstituire. O formă de prezentare conține:

- În cutie: pungă, seringă pentru administrare orală de 5 ml, adaptor și prospect
- În pungă: măsură dozatoare, flacon de culoare brună din tereftalat de polietilenă (PET) (118 ml) cu capac din polipropilenă (PP) cu filet și desicant

Cealaltă formă de prezentare conține:

- În cutie: pungă, seringă pentru administrare orală de 5 ml, adaptor și prospect
- În pungă: flacon de culoare brună din tereftalat de polietilenă (PET) (118 ml) cu capac din polipropilenă (PP) cu filet și desicant

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

Măsura dozatoare are gradații de 10 ml (max. 60 ml) și seringă pentru administrare orală are gradații de 0,1 ml și 0,5 ml (max. 5 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

A se păstra seringă pentru administrare orală și adaptorul în condiții uscate și curate și a se proteja de lumina soarelui și de căldură.

A se utiliza măsura dozatoare (dacă este inclusă) pentru a reconstitui granulele înainte de administrare (vezi mai jos pentru instrucțiuni de reconstituire). După reconstituirea cu 100 ml de apă, suspensia orală este de culoare galben maroniu pal.

După reconstituirea granulelor, agitați energic flaconul timp de 1 minut înainte de fiecare utilizare. Seringa pentru administrare orală furnizată împreună cu Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită trebuie utilizată împreună cu adaptorul pentru măsurarea și administrarea dozei corecte.

Instrucțiuni pentru reconstituire

1. Deschideți cutia și scoateți punga, seringă și adaptorul. Păstrați flaconul în punga nedesfăcută până în momentul reconstituirii.
2. Când sunteți gata pentru a efectua reconstituirea, desfaceți punga și scoateți din acesta flaconul și măsura dozatoare.
3. Aruncați punga goală și desicantul. Nu desfaceți și nu înghițiți desicantul.
4. Loviți de câteva ori partea de sus a flaconului închis pentru a desprinde granulele.
5. Așezați flaconul pe o suprafață plană și scoateți capacul.
6. Măsurați o cantitate totală de 100 ml de apă și turnați-o în flacon. Dacă este inclusă o măsură dozatoare, utilizați măsura dozatoare pentru a măsura inițial o cantitate de 50 ml de apă și turnați-o în flacon. Utilizați din nou măsura dozatoare pentru a măsura încă 50 ml de apă și turnați-o în flacon.
7. Puneți la loc capacul pe flacon. Agitați imediat energic timp de 1 minut, apoi lăsați-l în repaus timp de 10 până la 30 de minute. Din nou, agitați energic timp de 1 minut.
8. Notați data de expirare la 28 de zile după data reconstituirii pe eticheta flaconului.
9. Așezați flaconul pe o suprafață plană și scoateți capacul.
10. Apăsăți ferm adaptorul pe gâtul flaconului.
11. Asigurați-vă că partea superioară a adaptorului se află la nivelul părții de sus a gâtului flaconului. Adaptorul trebuie să rămână pe gâtul flaconului până la sfârșitul perioadei de valabilitate de 28 de zile.
12. Puneți la loc capacul pe flacon.

Curățarea seringii pentru administrare orală

După utilizare, curățați seringă pentru administrare orală cu apă caldă.

Seringa pentru administrare orală poate fi utilizată pe durata perioadei de valabilitate de 28 de zile după prima deschidere (vezi pct. 6.3).

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. Aruncați orice medicament neutilizat la 28 de zile după reconstituire. Medicamentele nu trebuie eliminate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{ZZ/AAAA}

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

ANEXA II

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

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

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

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

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

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține mirabegron 25 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține mirabegron 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 25 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

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

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Betmiga 50 mg comprimate cu eliberare prelungită
mirabegron

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Betmiga 8 mg/ml granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține mirabegron 830 mg.
După reconstituire, un flacon conține 105 ml de suspensia orală. Fiecare ml de suspensia orală conține mirabegron 8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține (E214) și (E218).

Consultați prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită
1 flacon conține 8,3 g granule.
1 flacon și 1 măsură dozatoare în pungă, seringă pentru administrare orală de 5 ml, 1 adaptor
105 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală după reconstituire cu 100 ml apă
A se agita energic timp de 1 minut înainte de fiecare utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se păstra suspensia reconstituită la temperaturi sub 25°C timp de până la 28 de zile după reconstituire. A nu se păstra la frigider sau congela.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în punga nedeschisă până la momentul reconstituirii.

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

A se arunca medicamentul neutilizat după 28 de zile.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

betmiga 8 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERIOR**PUNGĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Betmiga 8 mg/ml granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită
1 flacon
105 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

A nu se înghiți desicantul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în punga nedeschisă până la momentul reconstituirii.

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Betmiga 8 mg/ml granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită
mirabegron

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon conține mirabegron 830 mg.
După reconstituire, fiecare flacon conține 105 ml suspensie orală. Fiecare ml de suspensie orală conține mirabegron 8 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține parahidroxibenzoat de etil (E214) și parahidroxibenzoat de metil (E218).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare orală după reconstituire cu 100 ml apă.
A se agita energic timp de 1 minut înainte de fiecare utilizare.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE (SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se păstra suspensia reconstituită la temperaturi sub 25°C timp de până la 28 de zile după reconstituire. A nu se păstra la frigider sau congelă.

A se arunca după: _____

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra flaconul în punga nedeschisă până la momentul reconstituirii.

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

A se arunca medicamentul neutilizat după 28 de zile.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

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

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

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

Ce găsiți în acest prospect

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

1. Ce este Betmiga și pentru ce se utilizează

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

Betmiga se utilizează pentru:

tratamentul simptomelor unei afecțiuni denumită sindrom de vezică urinară hiperactivă la adulți.

- Printre aceste simptome se numără: nevoia urgentă de golire a vezicii urinare (denumită imperiozitate micțională), golirea vezicii urinare mai des decât normal (denumită frecvență urinară crescută), lipsa controlului atunci când goliți vezica urinară (denumită incontinență prin imperiozitate micțională).
- tratamentul unei afecțiuni denumită hiperactivitate neurogenă a detrusorului, la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani. Hiperactivitatea neurogenă a detrusorului este o afecțiune în care apar contracții involuntare ale vezicii urinare, din cauza unei afecțiuni cu care v-ați născut sau din cauza leziunii nervilor care controlează vezica urinară. Dacă nu este tratată, hiperactivitatea neurogenă a detrusorului poate determina afectarea vezicii urinare și/sau a rinichilor. Betmiga se utilizează pentru a crește cantitatea de urină care poate fi stocată în vezica urinară și pentru a reduce pierderile de urină.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Betmiga

Nu luați Betmiga:

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

Atenționări și precauții

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

- dacă aveți dificultăți la golirea vezicii urinare sau jetul urinar este slab sau dacă luați alte medicamente pentru tratamentul sindromului de vezică hiperactivă sau al hiperactivității neurogene a detrusorului, cum sunt medicamentele anticolinergice.
- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul. Medicul dumneavoastră ar putea să vă scadă doza sau să vă spună să nu mai luați Betmiga, mai ales dacă luați și alte medicamente, cum sunt itraconazol, ketoconazol (infecții fungice), ritonavir (HIV/SIDA) sau claritromicină (infecții bacteriene). Spuneți medicului dumneavoastră ce medicamente luați.
- dacă aveți o modificare pe ECG (înregistrarea activității electrice a inimii) cunoscută ca prelungirea intervalului QT sau dacă luați orice medicament despre care se cunoaște că determină aceasta, precum:
 - o medicamente care se utilizează pentru tratamentul ritmului anormal al inimii, precum chinidină, sotalol, procainamidă, ibutilid, flecainidă, dofetilid și amiodaronă;
 - o medicamente care se utilizează pentru tratamentul rinitei alergice;
 - o medicamente antipsihotice (medicamente pentru boli mintale) precum tioridazină, mesoridazină, haloperidol și clorpromazină;
 - o medicamente utilizate ca anti-infecțioase, precum pentamidină, moxifloxacină, eritromicină și claritromicină.

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

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârstă sub 18 ani, pentru tratamentul sindromului de vezică urinară hiperactivă deoarece la această populație siguranța și eficacitatea Betmiga nu au fost stabilite.

Betmiga nu este destinat utilizării la copiii cu vârsta sub 3 ani pentru tratamentul hiperactivității neurogene a detrusorului.

Betmiga împreună cu alte medicamente

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

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

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

Sarcina și alăptarea

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

Dacă alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Este posibil ca acest medicament să fie excretat în laptele matern. Dumneavoastră și medicul dumneavoastră veți stabili dacă trebuie să luați Betmiga sau să alăptați. Nu trebuie să le faceți pe amândouă în același timp.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

3. Cum să luați Betmiga

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

Utilizarea la adulți cu sindrom de vezică urinară hiperactivă

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

Utilizarea la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani) cu hiperactivitate neurogenă a detrusorului

Luați acest medicament pe cale orală o dată pe zi. Trebuie să luați acest medicament cu lichide și să înghițiți comprimatul întreg. Nu zdrobiți și nu mestecați comprimatul. Betmiga trebuie luat cu alimente. Medicul dumneavoastră vă va indica doza pe care trebuie să o luați dumneavoastră/copilul dumneavoastră. Medicul va calcula doza corectă pentru pacient, în funcție de greutatea corporală a acestuia. Urmați cu atenție instrucțiunile medicului.

Dacă luați mai mult Betmiga decât trebuie

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

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

Dacă uitați să luați Betmiga

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

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

Dacă încetați să luați Betmiga

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

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

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

4. Reacții adverse posibile

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

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

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

Alte reacții adverse includ:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecții ale organelor care transportă urina (infecții de tract urinar)
- Dureri de cap
- Amețeli
- Creștere a frecvenței inimii (tahicardie)
- Senzație de rău (greață)
- Constipație
- Diaree

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

- Infecție vaginală
- Infecție a vezicii urinare (cistită)
- Conștientizare a bătăilor inimii (palpitații)
- Probleme de ritm cardiac (fibrilație atrială)
- Indigestie (dispepsie)
- Infecția stomacului (gastrită)
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele sau urticarie (urticarie, erupție trecătoare pe piele, erupție maculară, erupție papulară, prurit)
- Umflarea articulațiilor
- Mâncărime la nivelul vulvei sau vaginului (prurit vulvovaginal)
- Creștere a tensiunii arteriale
- Creștere a nivelului enzimelor hepatice (GGT, AST și ALT)

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

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

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane)

- Tensiune arterială extrem de mare (crize de hipertensiune arterială)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Insomnie
- Confuzie

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Betmiga

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Betmiga

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

Cum arată Betmiga și conținutul ambalajului

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

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

Betmiga este disponibil în blistere de aluminiu-aluminiu, în cutii conținând 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 sau 200 de comprimate.

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Olanda
Tel +31 71 5455745

Fabricantul

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Olanda

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401300

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în.

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

Prospect: Informații pentru utilizator

Betmiga 8 mg/ml granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită mirabegron

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

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

Ce găsiți în acest prospect:

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

1. Ce este Betmiga și pentru ce se utilizează

Betmiga conține substanța activă mirabegron. Este un relaxant al mușchiului vezicii urinare (un așa-numit agonist beta 3-adrenergic), care reduce hiperactivitatea neurogenă a detrusorului.

Betmiga este utilizat pentru tratamentul unei afecțiuni denumită hiperactivitate neurogenă a detrusorului, la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și mai puțin de 18 ani. Hiperactivitatea neurogenă a detrusorului este o afecțiune în care apar contracții involuntare ale vezicii urinare, din cauza unei afecțiuni cu care v-ați născut sau din cauza leziunii nervilor care controlează vezica urinară. Dacă nu este tratată, hiperactivitatea neurogenă a detrusorului poate determina afectarea vezicii urinare și/sau a rinichilor. Betmiga se utilizează pentru a crește cantitatea de urină care poate fi stocată în vezica urinară și pentru a reduce pierderile de urină.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Betmiga

Nu luați Betmiga:

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

Atenționări și precauții

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

- dacă aveți dificultăți la golirea vezicii urinare sau jetul urinar este slab sau dacă luați alte medicamente pentru tratamentul hiperactivității neurogene a detrusorului, cum sunt medicamentele anticolinergice.
- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul. Medicul dumneavoastră ar putea să vă scadă doza sau să vă spună să nu mai luați Betmiga, mai ales dacă luați și alte medicamente, cum sunt itraconazol, ketoconazol (infecții fungice), ritonavir (HIV/SIDA) sau claritromicină (infecții bacteriene). Spuneți medicului dumneavoastră ce medicamente luați.

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

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

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani, pentru tratamentul sindromului de vezică urinară hiperactivă deoarece la această grupă de vârstă siguranța și eficacitatea Betmiga nu au fost stabilite.

Betmiga nu este destinat utilizării la copiii cu vârsta sub 3 ani pentru tratamentul hiperactivității neurogene a detrusorului.

Betmiga împreună cu alte medicamente

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

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

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

Sarcina și alăptarea

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

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

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

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

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

Betmiga conține parahidroxibenzoat de etil (E214), parahidroxibenzoat de metil (E218) și sodiu poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 10 ml de suspensie orală, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Betmiga

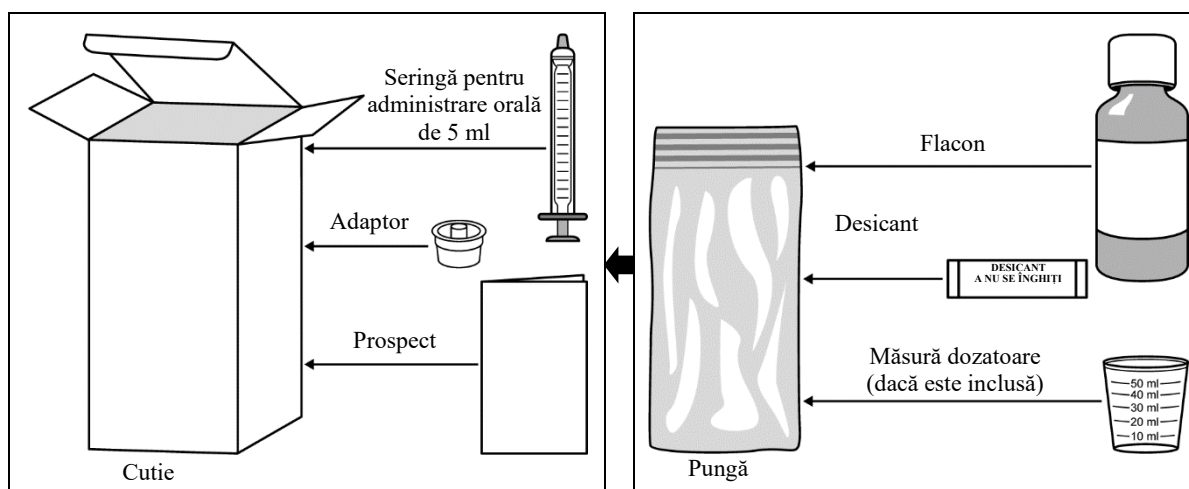
Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur(ă).

Luați acest medicament pe cale orală o dată pe zi. Betmiga trebuie luat cu alimente. Medicul dumneavoastră va indica doza pe care trebuie să o luați dumneavoastră/copilul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră va calcula doza corectă pentru pacient, în funcție de greutatea corporală a acestuia. Urmați cu atenție instrucțiunile medicului.

Cum să luați Betmiga folosind o seringă pentru administrare orală

Reconstituirea trebuie să fie efectuată de către un farmacist, exceptând situațiile în care farmacistul nu poate face acest lucru. Pentru situații în care farmacistul nu poate efectua reconstituirea, utilizați măsura dozatoare furnizată pentru a măsura volumul de apă utilizat pentru reconstituire.

Utilizați seringă pentru administrare orală și adaptorul furnizate cu Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită pentru a măsura doza corectă. Dacă trebuie să luați o doză mai mare de 5 ml pe zi, atunci va trebui să utilizați seringă pentru administrare orală de două ori pentru a administra cantitatea totală din fiecare doză. Articolele conținute în ambalaj sunt indicate mai jos:



Notă: Măsura dozatoare (dacă este inclusă), flaconul și desicantul sunt incluse în pungă. Punga este inclusă în cutia din carton împreună cu seringă pentru administrare orală, adaptorul și prospectul.

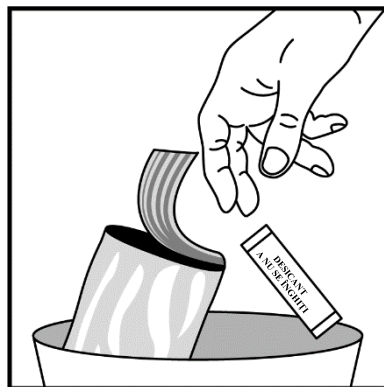
Pregătirea pentru prima utilizare a unui flacon de Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită (cu măsură dozatoare)

Notă: Dacă un farmacist a efectuat deja reconstituirea, vă rugăm să săriți peste această secțiune și treceți la secțiunea (Înainte de fiecare administrare orală) de mai jos.

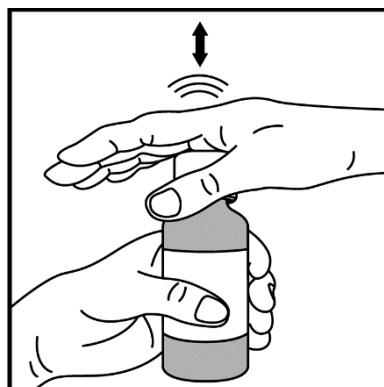
- 1.
- Deschideți cutia și scoateți punga, seringă și adaptorul.
 - Păstrați flaconul în punga nedeschisă până în momentul reconstituirii.
 - Deschideți punga și scoateți flaconul și măsura dozatoare.



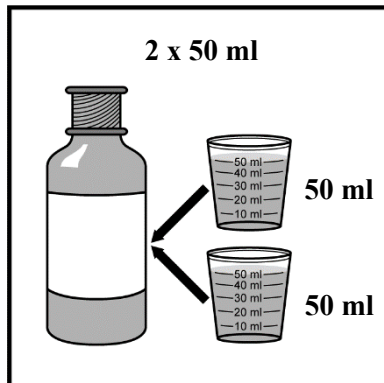
- 2.
- Aruncați punga goală și desicantul. Nu deschideți și nu înghițiți desicantul.



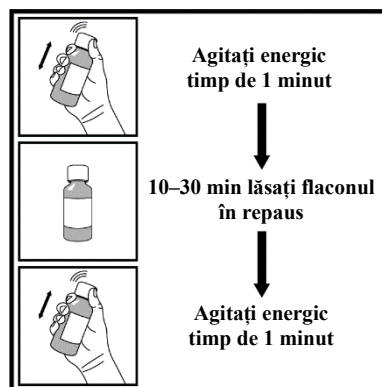
- 3.
- Loviți de câteva ori partea de sus a flaconului închis pentru a desprinde granulele.
 - Așezați flaconul pe o suprafață plană și scoateți capacul.



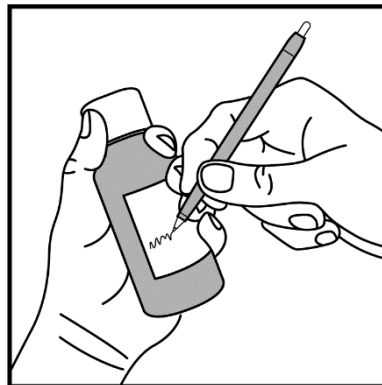
- 4.
- Utilizați măsura dozatoare pentru a măsura 50 ml de apă și turnați-o în flacon.
 - Utilizați din nou măsura dozatoare pentru a măsura încă 50 ml de apă și turnați-o în flacon, pentru a adăuga o cantitate totală de 100 ml de apă.



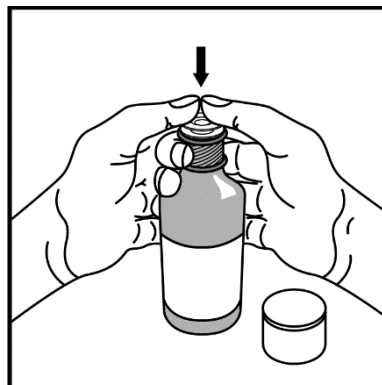
- 5.
- Puneți la loc capacul pe flacon.
 - Agitați imediat energic timp de 1 minut, apoi lăsați-l în repaus timp de 10–30 de minute.
 - Din nou, agitați energic timp de 1 minut.



- 6.
- Notați data de expirare la 28 de zile după data reconstituirii pe eticheta flaconului.



- 7.
- Așezați flaconul pe o suprafață plană și scoateți capacul.
 - Apăsați ferm adaptorul pe gâtul flaconului.
 - Asigurați-vă că partea superioară a adaptorului se află la nivelul părții de sus a gâtului flaconului. Adaptorul trebuie să rămână pe gâtul flaconului până la sfârșitul perioadei de valabilitate de 28 de zile.
 - Puneți la loc capacul pe flacon.



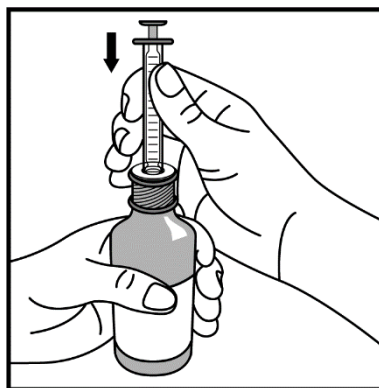
Înainte de fiecare administrare orală

Notă: Agitați energic flaconul timp de 1 minut în fiecare zi pentru a asigura suspendarea granulelor.

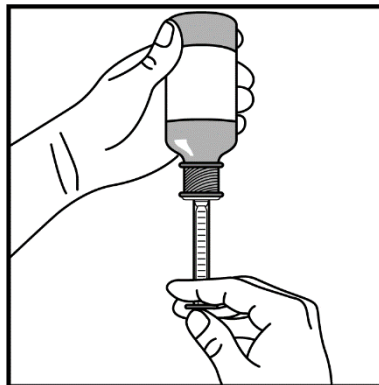
- 1.
- Agitați energic flaconul timp de 1 minut.
 - Lăsați-l în repaus până când spuma de la suprafața suspensiei dispare (aproximativ 1 până la 2 minute).



- 2.
- Scoateți capacul flaconului.
 - Introduceți vârful seringii pentru administrare orală în deschiderea centrală a adaptorului flaconului până când este fixat în locul său.
 - Nu retrageți pistonul seringii.

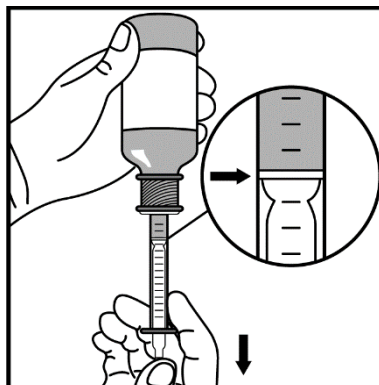


- 3.
- Răsturnați cu grijă flaconul și seringă.

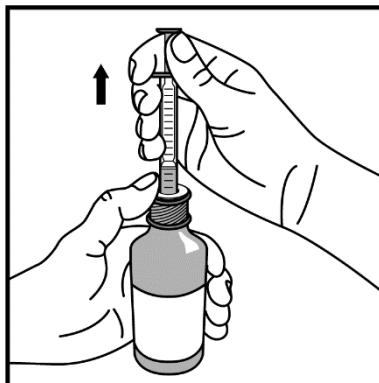


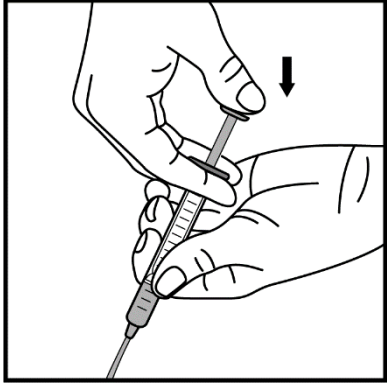
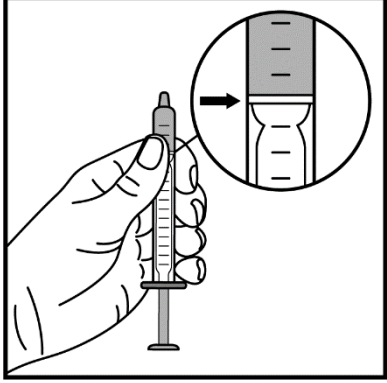
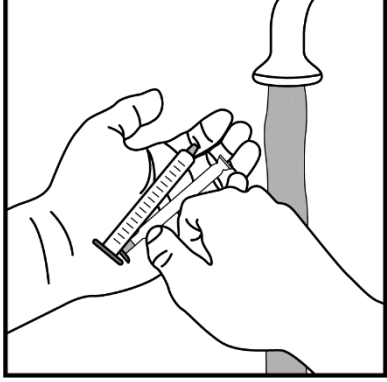
- 4.
- Retrageți lent pistonul seringii pentru a extrage cantitatea prescrisă de medicul dumneavoastră din flaconul răsturnat. Medicamentul trebuie luat în decurs de 1 oră de la transferul în seringă.
 - Dacă medicul v-a prescris mai mult de 5 ml, seringă va trebui utilizată de două ori.

De exemplu, dacă doza este de 8 ml, extrageți mai întâi 5 ml și administrați medicamentul, apoi extrageți 3 ml și administrați din nou medicamentul.



- 5.
- Lăsați seringă pe poziție și întoarceți flaconul în poziție verticală, asigurându-vă că pistonul seringii nu se mișcă.
 - Scoateți cu grijă seringă din adaptor.
 - După finalizarea dozării, închideți flaconul cu capacul.



6. • Îndepărtați excesul dacă ați extras accidental prea mult medicament.	
7. • Asigurați-vă că a fost măsurată cantitatea corectă.	
8. • Introduceți seringă în gură și apăsați cu grijă pistonul pentru a administra medicamentul.	
9. • Dezasamblați seringă și clătiți-o cu apă caldă. • Lăsați-o să se usuce înainte de reutilizare.	

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Dacă luați mai mult Betmiga decât trebuie

Dacă ați luat prea mult Betmiga sau dacă altcineva a luat din greșală Betmiga, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau mergeți la spital.

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

Dacă uitați să luați Betmiga

Dacă uitați să vă luați medicamentul, luați doza omisă, exceptând cazul în care au trecut mai mult de 12 ore de la ora la care trebuia să o luați. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, omiteți această doză și continuați să vă luați medicamentul la momentul obișnuit.

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

Dacă încetați să luați Betmiga

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

Nu încetați să luați Betmiga fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră, deoarece simptomele de hiperactivitate neurogenă a detrusorului pot reapărea.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Cele mai grave reacții adverse pot include bătăi neregulate ale inimii (fibrilația atrială). Aceasta este o reacție adversă mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 de persoane), dar, **dacă apare această reacție adversă, încetați imediat să luați medicamentul și solicitați de urgență ajutor medical.**

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

Alte reacții adverse includ:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Infecții ale organelor care transportă urina (infecții de tract urinar)
- Dureri de cap
- Amețeli
- Creștere a frecvenței inimii (tahicardie)
- Senzație de rău (greață)
- Constipație
- Diaree

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

- Infecție vaginală
- Infecție a vezicii urinare (cistită)
- Conștientizare a bătăilor inimii (palpitații)
- Probleme de ritm cardiac (fibrilație atrială)
- Indigestie (dispepsie)
- Infecția stomacului (gastrită)
- Mâncărime, erupție trecătoare pe piele sau urticarie (urticarie, erupție trecătoare pe piele, erupție maculară, erupție papulară, prurit)

- Umflarea articulațiilor
- Mâncărimi la nivelul vulvei sau vaginului (prurit vulvovaginal)
- Creștere a tensiunii arteriale
- Creștere a nivelului enzimelor hepatice (GGT, AST și ALT)

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

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

Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane)

- Tensiune arterială extrem de mare (crize de hipertensiune arterială)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Insomnie
- Confuzie

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

Raportarea reacțiilor adverse

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

5. Cum se păstrează Betmiga

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. Păstrați flaconul în punga nedeschisă până în momentul reconstituirii.

Păstrați seringă pentru administrare orală în condiții uscate și curate și protejați-o de lumina soarelui și de căldură.

Depozitați suspensia reconstituită la temperaturi sub 25 °C timp de până la 28 de zile după data preparării suspensiei. A nu se păstra la frigider sau congelă. Aruncați orice medicament neutilizat la 28 de zile după reconstituire.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Betmiga

- Substanța activă este mirabegron. Un flacon de granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită conține mirabegron 830 mg. După reconstituire, fiecare flacon conține 105 ml de suspensie orală. Fiecare ml de suspensie orală conține mirabegron 8 mg.
- Celelalte componente sunt parahidroxibenzoat de metil (E218); parahidroxibenzoat de etil (E214); polistiren sulfonat de sodiu; acid clorhidric diluat; gumă de xantan; hipromeloză; manitol (E421); stearat de magneziu; acesulfam de potasiu; simeticonă; dioxid de siliciu coloidal hidratat. Vezi pct. 2 „Betmiga conține parahidroxibenzoat de etil (E214), parahidroxibenzoat de metil (E218) și sodiu”.

Cum arată Betmiga și conținutul ambalajului

Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită sunt granule de culoare alb-gălbui. După reconstituire, suspensia orală are culoarea galben maroniu pal.

Există două forme de prezentare a Betmiga granule pentru suspensie orală cu eliberare prelungită și ambele sunt furnizate sub forma mai multor componente utilizate pentru reconstituire. O formă de prezentare conține:

- În cutie: pungă, seringă pentru administrare orală de 5 ml, adaptor și prospect
- În pungă: măsură dozatoare, flacon de culoare brună din tereftalat de polietilenă (PET) (118 ml) cu capac din polipropilenă (PP) cu filet și desicant

Cealaltă formă de prezentare conține:

- În cutie: pungă, seringă pentru administrare orală de 5 ml, adaptor și prospect
- În pungă: flacon de culoare brună din tereftalat de polietilenă (PET) (118 ml) cu capac din polipropilenă (PP) cu filet și desicant

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Olanda

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Κύπρος

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

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

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

Sverige

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

Acest prospect a fost revizuit în

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