

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

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

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (compresi pazienti anziani)

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

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

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

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

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

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

Sesso

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

Popolazione pediatrica

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

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

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

Ipertensione

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

Pazienti con prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dati *in vitro*

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

Dati *in vivo*

Interazione tra farmaci

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

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

Effetto degli inibitori enzimatici

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

Effetto degli induttori enzimatici

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

Effetto del polimorfismo del CYP2D6

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

Effetto di mirabegron sui substrati del CYP2D6

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

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

Effetto di mirabegron sui trasportatori

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

Altre interazioni

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

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

Gravidanza

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

Allattamento

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

Betmiga non deve essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

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

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

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

*osservato nel corso dell'esperienza post-marketing

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Mirabegron è un agonista potente e selettivo dei recettori adrenergici beta 3. Mirabegron ha determinato il rilassamento della muscolatura liscia della vescica nel tessuto isolato di ratto e umano, l'aumento delle concentrazioni di adenosin monofosfato ciclico (cAMP) nel tessuto della vescica di ratto, e ha mostrato un effetto rilassante sulla vescica in modelli di vescica urinaria di ratto.

Mirabegron ha aumentato il volume medio di svuotamento per minzione e ridotto la frequenza delle contrazioni che non portano allo svuotamento, senza influire sulla pressione di svuotamento o sull'urina residua in modelli di vescica iperattiva nel ratto. In un modello di scimmia, mirabegron ha dimostrato una ridotta frequenza di svuotamento. Questi risultati indicano che mirabegron migliora la funzione di accumulo dell'urina, stimolando i recettori adrenergici beta 3 nella vescica.

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

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

Effetti farmacodinamici

Urodinamica

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

Effetto sull'intervallo QT

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

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

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

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

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

Effetto sulla pressione intraoculare (IOP)

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CI: Intervallo di Confidenza

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

Effetto del cibo sull'assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

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

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

Polimorfismo del CYP2D6

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

Eliminazione

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

Età

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

Sesso

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

Etnia

La farmacocinetica di mirabegron non è influenzata dall'etnia.

Compromissione renale

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

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

Compromissione epatica

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse

Macrogol 8.000 e 2.000.000

Idrossipropilcellulosa

Butilidrossitoluene

Magnesio stearato

Rivestimento

Betmiga 25 mg compresse a rilascio prolungato

Ipromellosa 2910, 6 mPa.s

Macrogol 8.000

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Betmiga 50 mg compresse a rilascio prolungato

Ipromellosa 2910, 6 mPa.s

Macrogol 8.000

Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Paesi Bassi

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

EU/1/12/809/001 – 006

EU/1/12/809/008 – 013

EU/1/12/809/015 – 018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 dicembre 2012

Data del rinnovo più recente: 18 settembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

GG/MM/AAAA

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

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

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

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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