

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

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

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vejiga hiperactiva en adultos

Betmiga comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH).

Hiperactividad neurogénica del detrusor en la población pediátrica

Betmiga comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor (HND) en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Vejiga hiperactiva

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

Hiperactividad neurogénica del detrusor en la población pediátrica

A los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años con HND se les puede administrar Betmiga comprimidos de liberación prolongada o Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada según el peso corporal del paciente. Los comprimidos de liberación prolongada se pueden administrar a pacientes con un peso de 35 kg o mayor; el granulado para suspensión oral de liberación prolongada está recomendado para pacientes que pesen menos de 35 kg. Los pacientes a los que se les administra una dosis de suspensión oral de 6 ml pueden cambiar a una dosis de comprimidos de 25 mg y los pacientes a los que se les administra una dosis de suspensión oral de 10 ml pueden cambiar a una dosis de comprimidos de 50 mg.

La dosis inicial recomendada de Betmiga comprimidos de liberación prolongada es de 25 mg una vez al día con alimentos. Si es necesario, la dosis se puede aumentar a una dosis máxima de 50 mg una vez al día con alimentos después de 4 a 8 semanas. Durante el tratamiento a largo plazo, se debe evaluar a los pacientes con regularidad para la continuidad del tratamiento y un posible ajuste de la dosis, al menos una vez al año o con más frecuencia si está indicado.

Dosis olvidada

Se debe indicar a los pacientes que tomen las dosis olvidadas, a menos que hayan pasado más de 12 horas desde la dosis olvidada. Si han pasado más de 12 horas, la dosis olvidada se puede saltar y se debe tomar la siguiente dosis en el horario habitual.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

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

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes adultos con VH con insuficiencia renal o hepática (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas en pacientes adultos con VH con insuficiencia renal o hepática

| Parámetro | Clasificación | Dosis (mg) |
|---------------------------------------|----------------|----------------|
| Insuficiencia renal ⁽¹⁾ | Leve/moderada* | 50 |
| | Grave** | 25 |
| | ERFT | No recomendado |
| Insuficiencia hepática ⁽²⁾ | Leve* | 50 |
| | Moderada** | 25 |
| | Grave | No recomendado |

1. Leve/moderada: TFGe de 30 a 89 ml/min/1,73 m²; Grave: TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²; ERFT: TFGe < 15 ml/min/1,73 m².

2. Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B; Grave: Child-Pugh Clase C.

* En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática leve que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A, la dosis recomendada es de no más de 25 mg.

** No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas para pacientes pediátricos con HND con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años con insuficiencia hepática o renal que pesen 35 kg o más (ver secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 2: Dosis diarias recomendadas en pacientes pediátricos con HND de 3 a menos de 18 años con insuficiencia hepática o renal que pesen 35 kg o más

| Parámetro | Clasificación | Dosis inicial (mg) | Dosis máxima (mg) |
|---------------------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| Insuficiencia renal ⁽¹⁾ | Leve/moderada* | 25 | 50 |
| | Grave** | 25 | 25 |
| | ERFT | | No recomendado |
| Insuficiencia hepática ⁽²⁾ | Leve* | 25 | 50 |
| | Moderada** | 25 | 25 |
| | Grave | | No recomendado |

1. Leve/moderada: TFG_e de 30 a 89 ml/min/1,73 m²; Grave: TFG_e de 15 a 29 ml/min/1,73 m²; ERFT: TFG_e < 15 ml/min/1,73 m². No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

2. Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B; Grave: Child-Pugh Clase C.

* En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática leve que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A, la dosis recomendada es no superior a la dosis inicial.

** No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Población pediátrica

Vejiga hiperactiva

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 18 años con VH. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Hiperactividad neurogénica del detrusor

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 3 años.

Forma de administración

Vejiga hiperactiva en adultos

El comprimido se debe tomar con líquido, se debe tragar entero sin masticar, partir ni machacar. Se puede tomar con o sin alimentos.

Hiperactividad neurogénica del detrusor en la población pediátrica

El comprimido se debe tomar con líquido, se debe tragar entero sin masticar, partir ni machacar. Se debe tomar con alimentos.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

No se ha estudiado Betmiga en pacientes con ERFT ($\text{TFGe} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o pacientes que requieren hemodiálisis y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFGe} 15 \text{ a } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); en base a un estudio farmacocinético (ver sección 5.2) se recomienda en esta población una dosis de 25 mg una vez al día. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFGe} \geq 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

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

Hipertensión

Vejiga hiperactiva en adultos

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

Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadío 2 (presión arterial sistólica $\geq 160 \text{ mm Hg}$ o presión arterial diastólica $\geq 100 \text{ mm Hg}$).

Hiperactividad neurogénica del detrusor en la población pediátrica

Mirabegrón puede aumentar la presión arterial en pacientes pediátricos. Los aumentos de la presión arterial pueden ser mayores en niños (de 3 a menos de 12 años) que en adolescentes (de 12 a menos de 18 años). Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con mirabegrón.

Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT

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

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

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Datos *in vitro*

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

Datos *in vivo*

Interacciones farmacológicas

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

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

Efecto de los inhibidores enzimáticos

En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegrón (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando Betmiga se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFGe de 30 a 89 ml/min/1,73 m²) o insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día (ver sección 4.2). No se recomienda Betmiga en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.2 y 4.4).

Efectos de los inductores enzimáticos

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

Efecto del polimorfismo de CYP2D6

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

Efecto de mirabegrón sobre los sustratos CYP2D6

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

incremento del 79% en la C_{máx} y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.

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

Efecto de mirabegrón en los transportadores

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

Otras interacciones

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

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

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

No se debe utilizar Betmiga durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Betmiga se evaluó en 8 433 pacientes adultos con VH, de los cuales 5 648 recibieron al menos una dosis de mirabegrón en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron Betmiga al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con este medicamento, y el 4% discontinuó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

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

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

Tabla de reacciones adversas

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

La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

*observadas durante la experiencia post-comercialización

Población pediátrica

La seguridad de mirabegrón comprimidos y suspensión oral se evaluó en 86 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años con hiperactividad neurogénica del detrusor en un estudio abierto, controlado con basal, multicéntrico, con ajuste de la dosis y de 52 semanas de duración. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que se observaron en la población pediátrica fueron infección del tracto urinario, estreñimiento y náuseas.

No se notificaron reacciones adversas graves en los pacientes pediátricos con HND.

La seguridad de mirabegrón comprimidos y suspensión oral se evaluó en 26 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 5 y menos de 18 años con vejiga hiperactiva en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, con ajuste de la dosis secuencial y de 12 semanas de duración. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que se observaron en la población pediátrica fueron nasofaringitis, fatiga y cambios en el estado de ánimo.

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes es similar al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológico, fármacos para frecuencia urinaria e incontinencia, código ATC: G04BD12.

Mecanismo de acción

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

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

las que mirabegrón disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales sin que afectara al volumen miccional, a la presión de vaciado o al volumen de orina residual.

Efectos farmacodinámicos

Urodinámica

Betmiga a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas en varones con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y obstrucción de la salida de la vejiga (BOO) no mostró efecto sobre los parámetros de cistometría y era seguro y bien tolerado. Los efectos de mirabegrón sobre la velocidad de flujo máximo y la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo se evaluaron en un estudio urodinámico compuesto por 200 pacientes varones con STUI y BOO. La administración de mirabegrón a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas no afectó de forma adversa a la velocidad de flujo máximo ni a la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo. En este estudio en pacientes varones con STUI/BOO, la media ajustada (SE) en el volumen residual post-miccional (ml) varió desde el inicio hasta el final del tratamiento: 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) para el placebo y los grupos de tratamiento de mirabegrón 50 mg y 100 mg.

Efecto sobre el intervalo QT

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

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

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

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

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

Efectos sobre la presión arterial en pacientes pediátricos con HND

Mirabegrón puede aumentar la presión arterial en pacientes pediátricos. Los aumentos de la presión arterial pueden ser mayores en niños (de 3 a menos de 12 años) que en adolescentes (de 12 a menos de

18 años). Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con mirabegrón.

Efecto sobre la presión intraocular (PIO)

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

Eficacia clínica y seguridad

Vejiga hiperactiva en pacientes adultos

La eficacia de mirabegrón se evaluó en tres estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados fase 3 de 12 semanas de duración para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia y frecuencia con o sin incontinencia. Se incluyeron pacientes mujeres (72%) y varones (28%) con una media de edad de 59 años (intervalo de 18 a 95 años). La población del estudio estaba compuesta por aproximadamente el 48% de pacientes no tratados previamente con antimuscarínicos y aproximadamente el 52% de pacientes tratados previamente con medicamentos antimuscarínicos. En un estudio, 495 pacientes recibieron un control activo (tolterodina formulación de liberación prolongada).

Las variables co-primarias de eficacia fueron (1) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas y (2) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de micciones en 24 horas basado en un diario miccional de 3 días. Mirabegrón mostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo tanto para las variables co-primarias como para las secundarias (ver tablas 3 y 4).

Tabla 3: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para estudios agrupados en adultos

| Parámetro | Estudios agrupados (046, 047, 074) | |
|--|---------------------------------------|----------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria) | | |
| N | 878 | 862 |
| Media basal | 2,73 | 2,71 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,10 | -1,49 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,40 (-0,58, -0,21) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001‡ |
| Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria) | | |
| N | 1 328 | 1 324 |
| Media basal | 11,58 | 11,70 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,20 | -1,75 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,55 (-0,75, -0,36) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001‡ |
| Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario) | | |
| N | 1 328 | 1 322 |
| Media basal | 159,2 | 159,0 |
| Cambio medio respecto al basal* | 9,4 | 21,4 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | 11,9 (8,3, 15,5) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001‡ |
| Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario) | | |
| N | 1 325 | 1 323 |
| Media basal | 2,39 | 2,42 |
| Cambio medio respecto al basal* | -0,15 | -0,26 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,11 (-0,16, -0,07) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001‡ |
| Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario) | | |
| N | 858 | 834 |
| Media basal | 2,42 | 2,42 |
| Cambio medio respecto al basal* | -0,98 | -1,38 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,40 (-0,57, -0,23) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001‡ |
| Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario) | | |
| N | 1 324 | 1 320 |
| Media basal | 5,61 | 5,80 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,29 | -1,93 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,64 (-0,89, -0,39) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001‡ |
| Satisfacción con el tratamiento – escala visual analógica (FAS) (Secundario) | | |
| N | 1 195 | 1 189 |
| Media basal | 4,87 | 4,82 |
| Cambio medio respecto al basal* | 1,25 | 2,01 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | 0,76 (0,52, 1,01) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001† |

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

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

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

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

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

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos 1 episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

IC: Intervalo de confianza

Tabla 4: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para los estudios 046, 047 y 074 en adultos

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

| Parámetro | Estudio 046 | | | Estudio 047 | | Estudio 074 | |
|--|-------------|---------------------|------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | 11,9 | 12,6 | -- | 11,1 | -- | 12,4 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (6,3, 17,4) | (7,1, 18,2) | -- | (4,4, 17,9) | -- | (6,3, 18,6) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001‡ | < 0,001† | -- | 0,001‡ | -- | < 0,001‡ |
| Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| n | 480 | 472 | 473 | 432 | 425 | 413 | 426 |
| Media basal | 2,37 | 2,40 | 2,41 | 2,45 | 2,45 | 2,36 | 2,41 |
| Cambio medio respecto al basal* | -0,22 | -0,31 | -0,29 | -0,08 | -0,19 | -0,15 | -0,29 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | -0,09 | -0,07 | -- | -0,11 | -- | -0,14 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,17,-0,02) | (-0,15, 0,01) | -- | (-0,18,-0,04) | -- | (-0,22,-0,06) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,018† | 0,085 | -- | 0,004† | -- | < 0,001§ |
| Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario) | | | | | | | |
| n | 283 | 286 | 289 | 319 | 297 | 256 | 251 |
| Media basal | 2,43 | 2,52 | 2,37 | 2,56 | 2,42 | 2,24 | 2,33 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,11 | -1,46 | -1,18 | -0,89 | -1,32 | -0,95 | -1,33 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | -0,35 | -0,07 | -- | -0,43 | -- | -0,39 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,65,-0,05) | (-0,38, 0,23) | -- | (-0,72,-0,15) | -- | (-0,69,-0,08) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,003† | 0,26 | -- | 0,005† | -- | 0,002§ |
| Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| n | 479 | 470 | 472 | 432 | 424 | 413 | 426 |
| Media basal | 5,78 | 5,72 | 5,79 | 5,61 | 5,90 | 5,42 | 5,80 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,65 | -2,25 | -2,07 | -0,82 | -1,57 | -1,35 | -1,94 |

| Parámetro | Estudio 046 | | | Estudio 047 | | Estudio 074 | |
|---|-------------|---------------------|------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | -0,60 | -0,42 | -- | -0,75 | -- | -0,59 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-1,02,-0,18) | (-0,84,-0,00) | -- | (-1,20,-0,30) | -- | (-1,01,-0,16) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,005† | 0,050† | -- | 0,001† | -- | 0,007§ |
| Satisfacción con el tratamiento – escala visual analógica (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| n | 428 | 414 | 425 | 390 | 387 | 377 | 388 |
| Media basal | 4,11 | 3,95 | 3,87 | 5,5 | 5,4 | 5,13 | 5,13 |
| Cambio medio respecto al basal* | 1,89 | 2,55 | 2,44 | 0,7 | 1,5 | 1,05 | 1,88 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | 0,66 | 0,55 | -- | 0,8 | -- | 0,83 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (0,25, 1,07) | (0,14, 0,95) | -- | (0,4, 1,3) | -- | (0,41, 1,25) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,001† | 0,008† | -- | <0,001† | -- | <0,001† |

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

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

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

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

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

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos 1 episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

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

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

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

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

Se demostró la eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo antimuscarínico para la VH. Además, mirabegrón mostró eficacia en pacientes que previamente interrumpieron el tratamiento para la VH con antimuscarínicos debido a un efecto insuficiente (ver Tabla 5).

Tabla 5: Variables co-primarias de eficacia para pacientes adultos en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos

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

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

* Media de mínimos cuadrados ajustada por valor inicial, sexo, estudio, subgrupo y subgrupo de interacción de tratamiento para los estudios agrupados y media de mínimos cuadrados ajustada por

valor inicial, sexo, región geográfica, subgrupo y subgrupo de interacción de tratamiento para el estudio 046.

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

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos 1 episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

Hiperactividad neurogénica del detrusor en pacientes pediátricos

La eficacia de mirabegrón comprimidos y suspensión oral se evaluó en un estudio abierto, controlado con basal, multicéntrico, con ajuste de la dosis y de 52 semanas de duración para el tratamiento de la HND en pacientes pediátricos. Los pacientes presentaron un diagnóstico de HND con contracciones involuntarias del detrusor y un aumento en la presión del detrusor mayor a 15 cm H₂O, y realizaron cateterismo intermitente limpio (CIL). Los pacientes con un peso de ≥ 35 kg recibieron comprimidos y los pacientes con un peso de < 35 kg (o ≥ 35 kg pero incapaces de tolerar los comprimidos) recibieron suspensión oral. Para todos los pacientes, mirabegrón se administró por vía oral una vez al día con alimentos. La dosis inicial fue un comprimido de 25 mg o entre 3-6 ml de suspensión oral (en función del peso del paciente). Esta dosis se ajustó a un comprimido de 50 mg o entre 6-11 ml de suspensión oral (en función del peso corporal). El periodo de ajuste de la dosis fue un máximo de 8 semanas seguido de un periodo de mantenimiento de la dosis de al menos 52 semanas.

Un total de 86 pacientes con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años recibieron mirabegrón. De estos, 71 pacientes completaron el tratamiento en la semana 24 y 70 completaron 52 semanas de tratamiento. Un total de 68 pacientes tuvieron medidas urodinámicas válidas para evaluar la eficacia. En la población del estudio se incluyeron 39 (45,3%) hombres y 47 (54,7%) mujeres. La dosis de mantenimiento óptima en esta población del estudio incluyó el 94% de pacientes en la dosis máxima y el 6% de pacientes en la dosis inicial.

Los trastornos más frecuentes (en más del 10% de todos los pacientes) relacionados con HND en los niños y adolescentes incluidos en el estudio fueron anomalía congénita del sistema nervioso central (54,5% y 48,4%, respectivamente), meningomielocele (27,3% y 19,4%, respectivamente) y espina bífida (10,9% y 12,9%, respectivamente). En los adolescentes, el 12,9% presentaba lesión de médula espinal.

La variable primaria de eficacia fue el cambio respecto al nivel basal en la capacidad cistométrica máxima (CCM) tras 24 semanas de tratamiento con mirabegrón. Se observaron mejoras en la CCM en todos los grupos de pacientes (ver tabla 6).

Tabla 6: Variable primaria de eficacia en pacientes pediátricos con HND

| Parámetro | Niños de 3 a < 12 años (N=43)* Media (DE) | Adolescentes de 12 a < 18 años (N=25)* Media (DE) |
|---|--|--|
| Capacidad cistométrica máxima (ml) | | |
| Basal | 158,6 (94,5) | 238,9 (99,1) |
| Semana 24 | 230,7 (129,1) | 352,1 (125,2) |
| Cambio respecto al basal | 72,0 (87,0) | 113,2 (82,9) |
| Intervalo de confianza del 95% | (45,2; 98,8) | (78,9; 147,4) |

* N es el número de pacientes que tomaron al menos una dosis y proporcionaron valores válidos para la CCM al inicio y en la semana 24.

Las variables secundarias de eficacia fueron el cambio respecto al nivel basal en acomodación de la vejiga, número de contracciones del detrusor hiperactivo, presión del detrusor al final del llenado de la vejiga, volumen de la vejiga antes de la primera contracción del detrusor, volumen de orina cateterizado máximo al día y número de episodios de escape al día tras 24 semanas de tratamiento con mirabegrón (ver tabla 7).

Tabla 7: Variables secundarias de eficacia en pacientes pediátricos con HND

| Parámetro | Niños de 3 a < 12 años (N=43)* Media (DE) | Adolescentes de 12 a < 18 años (N=25)* Media (DE) |
|---|--|--|
| Acomodación de la vejiga (ml/cm H₂O)† | | |
| Basal | 14,5 (50,7) | 11,0 (10,0) |
| Semana 24 | 29,6 (52,8) | 23,8 (15,3) |
| Cambio respecto al basal | 14,6 (42,0) | 13,5 (15,0) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-0,3; 29,5) | (6,7; 20,4) |
| Número de contracciones del detrusor hiperactivo (> 15 cm H₂O)† | | |
| Basal | 3,0 (3,8) | 2,0 (2,9) |
| Semana 24 | 1,0 (2,2) | 1,4 (2,3) |
| Cambio respecto al basal | -1,8 (4,1) | -0,7 (3,8) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-3,2; -0,4) | (-2,4; 0,9) |
| Presión del detrusor (cm H₂O) al final del llenado de vejiga† | | |
| Basal | 42,2 (26,2) | 38,6 (17,9) |
| Semana 24 | 25,6 (21,2) | 27,8 (27,8) |
| Cambio respecto al basal | -18,1 (19,9) | -13,1 (19,9) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-24,8; -11,3) | (-22,0; -4,3) |
| Volumen de la vejiga antes de la primera contracción del detrusor (> 15 cm H₂O)† | | |
| Basal | 115,8 (87,0) | 185,2 (121,2) |
| Semana 24 | 207,9 (97,8) | 298,7 (144,4) |
| Cambio respecto al basal | 93,1 (88,1) | 121,3 (159,8) |
| Intervalo de confianza del 95% | (64,1; 122,1) | (53,8; 188,8) |
| Volumen máximo de orina cateterizado al día (ml)† | | |
| Basal | 300,1 (105,7) | 367,5 (119,0) |
| Semana 24 | 345,9 (84,6) | 449,9 (146,6) |
| Cambio respecto al basal | 44,2 (98,3) | 81,3 (117,7) |
| Intervalo de confianza del 95% | (13,2; 75,2) | (30,4; 132,3) |
| Número de episodios de escape al día† | | |
| Basal | 3,2 (3,7) | 1,8 (1,7) |
| Semana 24 | 0,7 (1,2) | 0,9 (1,2) |
| Cambio respecto al basal | -2,0 (3,2) | -1,0 (1,1) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-3,2; -0,7) | (-1,5; -0,5) |

* N es el número de pacientes que tomaron al menos una dosis y proporcionaron valores válidos para la CCM al inicio y en la semana 24.

† Número de pacientes (niños/adolescentes) con datos disponibles para el inicio y la semana 24; Acomodación de la vejiga: n = 33/21; Número de contracciones del detrusor hiperactivo: n = 36/22; Presión del detrusor al final del llenado de vejiga: n = 36/22; Volumen de la vejiga antes de la primera contracción del detrusor: n = 38/24; Volumen máximo de orina cateterizado al día: n = 41/23; Número de episodios de pérdida al día: n = 26/21.

Las variables del cuestionario notificadas por el paciente o el médico incluyeron aceptabilidad, cambio respecto al nivel basal en el Cuestionario de incontinencia pediátrica (PIN-Q), cambio respecto al nivel basal en la Escala de gravedad según la impresión global del paciente (PGI-S) e Impresión global del cambio según el médico (CGI-C) (ver tabla 8).

Tabla 8: Variables del cuestionario notificadas por el paciente o el médico en pacientes pediátricos con HND

| Parámetro | Niños de 3 a < 12 años (N=43)* Media (DE) | Adolescentes de 12 a < 18 años (N=25)* Media (DE) |
|--|--|--|
| Puntuación del Cuestionario de incontinencia pediátrica (PIN-Q)† | | |
| Basal | 30,8 (15,7) | 29,4 (14,6) |
| Semana 24 | 30,6 (15,2) | 25,2 (15,5) |
| Cambio respecto al basal | 2,0 (10,5) | -4,9 (14,1) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-2,4; 6,4) | (-11,3; 1,5) |
| Puntuación total de la Escala de gravedad según la impresión global del paciente (PGI-S)† | | |
| Basal | 2,2 (0,8) | 2,3 (0,9) |
| Semana 24 | 2,6 (0,8) | 3,0 (0,7) |
| Cambio respecto al basal | 0,3 (1,2) | 0,6 (1,0) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-0,1; 0,8) | (0,1; 1,0) |
| Impresión clínica global del cambio total (CGI-C) en la semana 24, N (%)† | | |
| Absolutamente mucho mejor | 6 (14,6%) | 10 (41,7%) |
| Mucho mejor | 24 (58,5%) | 7 (29,2%) |
| Mínima mejoría | 6 (14,6%) | 5 (20,8%) |
| Sin cambios | 4 (9,8%) | 1 (4,2%) |
| Mínimo empeoramiento | 1 (2,4%) | 1 (4,2%) |
| Mucho peor | 0 | 0 |
| Absolutamente mucho peor | 0 | 0 |

* N es el número de pacientes que tomaron al menos una dosis y proporcionaron valores válidos para la CCM al inicio y en la semana 24.

† Número de pacientes (niños/adolescentes) con datos disponibles para el inicio y la semana 24.

Puntuación del PIN-Q: n = 24/21, Puntuación total de la PGI-S: n = 25/22; CGI-C total en la semana 24: n = 41/24.

Población pediátrica

Vejiga hiperactiva

La eficacia de mirabegrón comprimidos y suspensión oral para el tratamiento de la VH en pacientes pediátricos (con edades comprendidas entre 5 y menos de 18 años) se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, con ajuste de la dosis secuencial y de 12 semanas de duración . Los pacientes con un peso de ≥ 35 kg recibieron comprimidos y los pacientes con un peso de < 35 kg (o ≥ 35 kg pero incapaces de tragarse los comprimidos) recibieron suspensión oral. Para todos los pacientes, mirabegrón se administró por vía oral una vez al día con alimentos. La dosis inicial fue un comprimido de 25 mg o entre 3-6 ml de suspensión oral (en función del peso del paciente). Esta dosis se ajustó a un comprimido de 50 mg o entre 6-11 ml de suspensión oral (en función del peso del paciente). El ajuste de la dosis a la dosis mayor se llevó a cabo tras 4 semanas de tratamiento, a menos que el investigador lo decidiera de otro modo.

Un total de 23 niños (con edades comprendidas entre 5 y menos de 12 años) y 3 adolescentes (con edades comprendidas entre 12 y menos de 18 años) recibieron el fármaco del estudio: 13 sujetos recibieron placebo y 13 sujetos recibieron mirabegrón. Diez de los 12 sujetos en el grupo de placebo y 9 de los 11 sujetos en el grupo de mirabegrón completaron el estudio en 12 semanas de tratamiento.

La variable primaria de eficacia fue el cambio respecto al nivel basal en el número medio de micciones en 24 horas tras 12 semanas de tratamiento y solo se evaluó en niños (con edades comprendidas entre 5 y menos de 12 años). Debido al número reducido de sujetos, no fue posible llevar a cabo una evaluación adecuada de las variables de eficacia y los resultados observados no fueron concluyentes.

El cambio en la media de MC ajustada (SEM) desde el inicio hasta la semana 12/final del tratamiento en la frecuencia de episodios de micción en 24 horas fue de -3,84 (0,89) en niños en tratamiento con placebo y de -1,62 (0,89) en niños en tratamiento con mirabegrón. La diferencia en la media de MC (SEM) entre grupos de tratamiento (placebo menos mirabegrón) no fue estadísticamente significativa: 2,22 (1,34) (IC del 90 %: -0,15; 4,59; P = 0,121).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Betmiga en todos los grupos de la población pediátrica en “Tratamiento de la vejiga hiperactiva idiopática” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Adultos

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

Población pediátrica

La mediana de $T_{\text{máx}}$ de mirabegrón después de la administración por vía oral de una dosis única de mirabegrón comprimidos o suspensión oral en pacientes pediátricos tras la ingesta de alimentos fue de 4 a 5 horas. El análisis de farmacocinética de la población predijo que la mediana de $T_{\text{máx}}$ de mirabegrón comprimidos o suspensión oral en estado estacionario fue de 3 a 4 horas.

La biodisponibilidad de la formulación de la suspensión oral es inferior a la del comprimido. La relación de la exposición media de la población (AUC_{tau}) entre la suspensión oral y el comprimido es de aproximadamente el 45%.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

Adultos

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

Población pediátrica

El modelo de farmacocinética de la población predijo que los pacientes que recibían mirabegrón tras la ingesta de alimentos tendrían un 44,7% del AUC_{tau} en estado estacionario en relación con una dosis similar administrada en ayunas. Este valor es consistente con los resultados del AUC_{inf} observados en los estudios de efecto de alimentos con dosis única para mirabegrón. En el estudio pediátrico de fase 3, se administró mirabegrón con alimentos y se demostró tanto la seguridad como la eficacia. Las recomendaciones de dosis se basan en las exposiciones esperadas tras la ingesta de alimentos. Por lo tanto, en los pacientes pediátricos, mirabegrón se debe tomar con alimentos a la dosis recomendada.

Distribución

Adultos

Mirabegrón se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{dss}) es aproximadamente de 1 670 l. Mirabegrón se une (aproximadamente el 71%) a proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa 1 glicoproteína ácida. Mirabegrón se distribuye entre los eritrocitos. La concentración en eritrocitos *in vitro* de ^{14}C -mirabegrón era aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.

Población pediátrica

El volumen de distribución de mirabegrón era relativamente grande y se vio incrementado con el aumento del peso corporal conforme a los principios alométricos basados en el análisis farmacocinético de la población. La edad, el sexo y la población de pacientes no tuvieron ningún impacto en el volumen de distribución después de tener en cuenta posibles diferencias en el peso corporal.

Biotransformación

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

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

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

Polimorfismo del CYP2D6

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

Eliminación

Adultos

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

Población pediátrica

Se predijo un incremento del aclaramiento de mirabegrón en los pacientes con el aumento del peso corporal conforme a los principios alométricos basados en el análisis farmacocinético de la población. La dosis, la formulación y los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad relativa tuvieron un impacto significativo en el parámetro de aclaramiento aparente. Los valores del aclaramiento aparente fueron muy variables, pero por lo general similares en niños y adolescentes, a pesar de las diferencias en el peso corporal, debido a estos efectos en la biodisponibilidad.

Edad

Adultos

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

Población pediátrica

En pacientes con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años, no se predijo que la edad tuviera un impacto en los parámetros farmacocinéticos principales de mirabegrón tras tener en cuenta las diferencias en el peso corporal. Los modelos que incluyen la edad no dieron lugar a mejoras significativas en el modelo farmacocinético de la población pediátrica, lo cual indica que la inclusión del peso corporal fue suficiente para abordar las diferencias en la farmacocinética de mirabegrón a consecuencia de la edad.

Sexo

Adultos

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

Población pediátrica

El sexo no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de mirabegrón en la población pediátrica con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años.

Raza

La farmacocinética de mirabegrón en adultos no está influenciada por la raza.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Mirabegrón no tuvo ningún efecto perceptible en los niveles de hormonas gonadotrópicas o esteroides sexuales. Además, no se observaron efectos sobre la fertilidad a dosis subletales (dosis equivalente en

humanos fueron 19 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH). Los principales hallazgos de los estudios de desarrollo embriofetal en conejo incluían malformación del corazón (aorta dilatada, cardiomegalia) a las exposiciones sistémicas de 36 veces superiores a las observadas a la DMRH. Además, se observaron malformaciones del pulmón (ausencia del lóbulo accesorio del pulmón) y aumento de la pérdida post-implantación en el conejo a las exposiciones sistémicas 14 veces superiores a las observadas a la DMRH, mientras que se notificaron efectos reversibles en osificación (costillas onduladas, osificación tardía, disminución del número de esternebras osificadas, metacarplos o metatarsos) a exposiciones sistémicas 22 veces superiores a las observadas a la DMRH. La toxicidad embriofetal observada ocurrió a dosis asociadas con la toxicidad maternal. Las malformaciones cardiovasculares observadas en el conejo mostraron ser mediadas vía activación del receptor beta 1 adrenérgico.

El perfil de seguridad global observado en ratas jóvenes fue comparable al observado en animales adultos. Las ratas jóvenes a las que se les administra mirabegrón por vía oral durante 13 semanas mostraron enzimas hepáticas elevadas con un aumento en el peso del hígado sin hallazgos histopatológicos en exposiciones sistémicas aproximadamente 12 veces superiores a la exposición sistémica humana esperada en niños. Los estudios de seguridad de dosis repetidas en ratas jóvenes no mostraron ningún efecto en el desarrollo físico o la madurez sexual. La administración de mirabegrón desde el destete hasta la maduración sexual no tuvo ningún efecto en la capacidad de apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embriofetal. La administración de mirabegrón aumentó la lipólisis y el consumo de alimentos y disminuyó la ganancia de peso corporal en ratas jóvenes.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Macrogol 8000 y 2 000 000
Hidroxipropilcelulosa
Butilhidroxitolueno
Esterato de magnesio

Cubierta pelicular

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada:

Hipromelosa 2910, 6 mPa s
Macrogol 8000
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada:

Hipromelosa 2910, 6 mPa s
Macrogol 8000
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio-aluminio en cajas que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 200 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2012
Fecha de la última renovación: 18/septiembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensión oral de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un frasco contiene 8,3 g de mirabegrón granulado para suspensión oral de liberación prolongada (830 mg de mirabegrón).

Tras la reconstitución, un frasco contiene 105 ml de suspensión oral. Cada ml de suspensión oral contiene 8 mg de mirabegrón.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de suspensión oral contiene 0,5 mg de parahidroxibenzoato de etilo (E214).

Cada ml de suspensión oral contiene 1,4 mg de parahidroxibenzoato de metilo (E218).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral de liberación prolongada.

Granulado blanco amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor (HND) en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

A los pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años con HND se les puede administrar Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada o Betmiga comprimidos de liberación prolongada según el peso corporal del paciente.

La dosis recomendada de Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada se determina según el peso del paciente y debe administrarse una vez al día con alimentos. El tratamiento se debe iniciar en la dosis inicial recomendada. Posteriormente, la dosis aumentará a la dosis efectiva más baja. No se debe superar la dosis máxima. Los pacientes que lleguen a 35 kg o más mientras estén en tratamiento pasarán de suspensión oral a formulación de comprimido, si pueden tragar comprimidos. Los pacientes a los que se les administra una dosis de suspensión oral de 6 ml pueden cambiar a una dosis de comprimidos de 25 mg y los pacientes a los que se les administra una dosis de suspensión oral de 10 ml pueden cambiar a una dosis de comprimidos de 50 mg. Durante el tratamiento a largo plazo, se debe evaluar a los pacientes con regularidad para la continuidad del tratamiento y un posible ajuste de la dosis, al menos una vez al año o con más frecuencia si está indicado.

En la siguiente tabla se incluyen las dosis para suspensión oral según el rango de peso corporal.

Tabla 1: Dosis diarias de suspensión oral recomendadas en pacientes pediátricos con HND de 3 a menos de 18 años según el peso corporal

| Rango de peso corporal (kg) | Dosis inicial (ml) | Dosis máxima (ml) |
|-----------------------------|--------------------|-------------------|
| 11 a < 22 | 3 | 6 |
| 22 a < 35 | 4 | 8 |
| ≥ 35 | 6 | 10 |

Dosis olvidada

Se debe indicar a los pacientes que tomen las dosis olvidadas, a menos que hayan pasado más de 12 horas desde la dosis olvidada. Si han pasado más de 12 horas, la dosis olvidada se puede saltar y se debe tomar la siguiente dosis en el horario habitual.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ERFT) (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 15 ml/min/1,73 m²), pacientes que requieren hemodiálisis o pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda para su uso en estas poblaciones de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas para pacientes pediátricos con HND en edades comprendidas entre 3 y 18 años con insuficiencia hepática o renal según el peso corporal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Tabla 2: Dosis diarias de suspensión oral recomendadas en pacientes pediátricos con HND de 3 a menos de 18 años con insuficiencia hepática o renal según el peso corporal

| Parámetro | Clasificación: | Rango de peso corporal (kg) | Dosis inicial (ml) | Dosis máxima (ml) |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------|
| Insuficiencia renal ⁽¹⁾ | Leve/moderada* | 11 a < 22 | 3 | 6 |
| | | 22 a < 35 | 4 | 8 |
| | | ≥ 35 | 6 | 10 |
| | Grave** | 11 a < 22 | 3 | 3 |
| | | 22 a < 35 | 4 | 4 |
| | | ≥ 35 | 6 | 6 |
| | Enfermedad renal terminal (ERFT) | No recomendado | | |
| | Leve* | 11 a < 22 | 3 | 6 |
| | | 22 a < 35 | 4 | 8 |
| | | ≥ 35 | 6 | 10 |
| Insuficiencia hepática ⁽²⁾ | Moderada** | 11 a < 22 | 3 | 3 |
| | | 22 a < 35 | 4 | 4 |
| | | ≥ 35 | 6 | 6 |
| | Grave | No recomendado | | |
| | Leve* | 11 a < 22 | 3 | 6 |
| | | 22 a < 35 | 4 | 8 |
| | | ≥ 35 | 6 | 10 |

1. Leve/moderada: TFGe de 30 a 89 ml/min/1,73 m²; Grave: TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²; ERFT: TFGe < 15 ml/min/1,73 m². No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

2. Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B; Grave: Child-Pugh Clase C.

* En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática leve que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A, la dosis recomendada es no superior a la dosis inicial.

** No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Población pediátrica

Vejiga hiperactiva

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 18 años con VH. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1. Sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Hiperactividad neurogénica del detrusor

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 3 años.

Forma de administración

Mirabegrón granulado para suspensión oral de liberación prolongada está indicado para vía oral y se debe tomar una vez al día con alimentos.

El granulado se debe reconstituir con 100 ml de agua antes de la administración. Si se suministra un vaso medidor, se debe utilizar para medir el volumen del agua para la reconstitución. Puede encontrar las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración en la sección 6.6. Tras la reconstitución, la suspensión oral es de un color amarillo parduzco pálido.

La jeringa para uso oral y el adaptador suministrados con Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada se deben utilizar para medir y administrar la dosis correcta.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

No se ha estudiado mirabegrón en pacientes con ERFT ($\text{TFGe} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o pacientes que requieren hemodiálisis y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFGe } 15 \text{ a } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); sobre la base de un estudio farmacocinético (ver sección 5.2), se recomienda en esta población una dosis no superior a la inicial. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{TFGe } 15 \text{ a } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

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

Hipertensión

Mirabegrón puede aumentar la presión arterial en pacientes pediátricos. Los aumentos de la presión arterial pueden ser mayores en niños (de 3 a menos de 12 años) que en adolescentes (de 12 a menos de 18 años). Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con mirabegrón.

Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT

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

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

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

Excipientes

Mirabegrón granulado para suspensión oral de liberación prolongada contiene parahidroxibenzoato de etilo (E214) y parahidroxibenzoato de metilo (E218). Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 10 ml de suspensión oral; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Datos *in vitro*

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

Datos *in vivo*

Interacciones farmacológicas

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

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

Efecto de los inhibidores enzimáticos

En voluntarios sanos, la exposición de mirabegrón (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del inhibidor potente del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando mirabegrón se combina con inhibidores del CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFGe de 30 a 89 ml/min/1,73 m²) o insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada no debe superar la dosis inicial (ver sección 4.2). No se recomienda mirabegrón en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) o pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.2 y 4.4).

Efecto de los inductores enzimáticos

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

Efecto del polimorfismo del CYP2D6

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

Efecto de mirabegrón sobre los sustratos CYP2D6

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

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

Efecto de mirabegrón en los transportadores

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

Otras interacciones

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

Los aumentos de la exposición a mirabegrón debidos a las interacciones farmacológicas pueden estar asociados con aumentos en la frecuencia del pulso.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

No hay datos o hay datos limitados relativos al uso de mirabegrón en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada durante el embarazo.

Lactancia

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

No se debe utilizar Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada durante la lactancia.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de mirabegrón comprimidos se evaluó en 8 433 pacientes adultos con VH, de los cuales 5 648 recibieron al menos una dosis de mirabegrón en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron mirabegrón al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con este medicamento, y el 4% discontinuó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes adultos tratados con mirabegrón 50 mg durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego, fase 3, de 12 semanas de duración son taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de

taquicardia fue del 1,2% en los pacientes que recibieron mirabegrón 50 mg. La taquicardia indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes que recibieron mirabegrón 50 mg. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes que recibieron mirabegrón 50 mg. Las infecciones del tracto urinario no indujeron la retirada de ninguno de los pacientes que recibieron mirabegrón 50 mg. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%).

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

Tabla de reacciones adversas

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

La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|---|---|--|--|------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto urinario | Infección vaginal Cistitis | | | |
| Trastornos psiquiátricos | | | | | Insomnio* Estado confusional* |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea* Mareo* | | | | |
| Trastornos oculares | | | Edema palpebral | | |
| Trastornos cardíacos | Taquicardia | Palpitación Fibrilación auricular | | | |
| Trastornos vasculares | | | | | Crisis hipertensiva* |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas* Estreñimiento* Diarrhea* | Dispepsia Gastritis | Edema de labio | | |
| Trastornos hepatobiliares | | GGT aumentada AST elevada ALT elevada | | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Urticaria Erupción Erupción macular Erupción papular Prurito | Vasculitis leucocitoclástica Púrpura Angioedema* | | |

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--|-------------------|----------------------------|---------------------|------------------|--|
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Hinchazón articular | | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Retención urinaria* | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Prurito vulvovaginal | | | |
| Exploraciones complementarias | | Presión arterial aumentada | | | |

*observadas durante la experiencia post-comercialización

Población pediátrica

La seguridad de mirabegrón suspensión oral y comprimidos se evaluó en 86 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años con hiperactividad neurogénica del detrusor en un estudio abierto, controlado con basal, multicéntrico, con ajuste de la dosis y de 52 semanas de duración. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que se observaron en la población pediátrica fueron infección del tracto urinario, estreñimiento y náuseas.

No se notificaron reacciones adversas graves en los pacientes pediátricos con HND.

La seguridad de mirabegrón comprimidos y suspensión oral se evaluó en 26 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 5 y menos de 18 años con vejiga hiperactiva en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, con ajuste de la dosis secuencial y de 12 semanas de duración. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia que se observaron en la población pediátrica fueron nasofaringitis, fatiga y cambios en el estado de ánimo.

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes es similar al observado en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológico, fármacos para frecuencia urinaria e incontinencia, código ATC: G04BD12.

Mecanismo de acción

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

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

Efectos farmacodinámicos

Urodinámica

Mirabegrón a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas en varones con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y obstrucción de la salida de la vejiga (BOO) no mostró efecto sobre los parámetros de cistometría y era seguro y bien tolerado. Los efectos de mirabegrón sobre la velocidad de flujo máximo y la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo se evaluaron en un estudio urodinámico compuesto por 200 pacientes varones con STUI y BOO. La administración de mirabegrón a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas no afectó de forma adversa a la velocidad de flujo máximo ni a la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo. En este estudio en pacientes varones con STUI/BOO, la media ajustada (SE) en el volumen residual post-miccional (ml) varió desde el inicio hasta el final del tratamiento: 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) para el placebo y los grupos de tratamiento de mirabegrón 50 mg y 100 mg.

Efecto sobre el intervalo QT

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

En un estudio completo QT (TQT) (n=164 varones sanos y n=153 mujeres sanas voluntarios con una edad media de 33 años) se evaluó el efecto de la administración repetida de mirabegrón por vía oral a

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

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

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

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

Efectos sobre la presión arterial en pacientes pediátricos con HND

Mirabegrón puede aumentar la presión arterial en pacientes pediátricos. Los aumentos de la presión arterial pueden ser mayores en niños (de 3 a menos de 12 años) que en adolescentes (de 12 a menos de 18 años). Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con mirabegrón.

Efecto sobre la presión intraocular (PIO)

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

Eficacia clínica y seguridad

Vejiga hiperactiva en pacientes adultos

La eficacia de mirabegrón se evaluó en tres estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados fase 3 de 12 semanas de duración para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia y frecuencia con o sin incontinencia. Se incluyeron pacientes mujeres (72%) y varones (28%) con una media de edad de 59 años (intervalo de 18 a 95 años). La población del estudio estaba compuesta por aproximadamente el 48% de pacientes no tratados previamente con antimuscarínicos y aproximadamente el 52% de pacientes tratados previamente con medicamentos antimuscarínicos. En un estudio, 495 pacientes recibieron un control activo (tolterodina formulación de liberación prolongada).

Las variables co-primarias de eficacia fueron (1) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas y (2) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de micciones en 24 horas basado en un diario miccional de 3 días. Mirabegrón mostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo tanto para las variables co-primarias como para las secundarias (ver tablas 3 y 4).

Tabla 3: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para estudios agrupados en adultos

| Parámetro | Estudios agrupados (046, 047, 074) | |
|--|---------------------------------------|----------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria) | | |
| n | 878 | 862 |
| Media basal | 2,73 | 2,71 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,10 | -1,49 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,40 (-0,58; -0,21) |
| valor de p | -- | < 0,001‡ |
| Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria) | | |
| n | 1 328 | 1 324 |
| Media basal | 11,58 | 11,70 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,20 | -1,75 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,55 (-0,75; -0,36) |
| valor de p | -- | < 0,001‡ |
| Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario) | | |
| n | 1 328 | 1 322 |
| Media basal | 159,2 | 159,0 |
| Cambio medio respecto al basal* | 9,4 | 21,4 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | 11,9 (8,3; 15,5) |
| valor de p | -- | < 0,001‡ |
| Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario) | | |
| n | 1 325 | 1 323 |
| Media basal | 2,39 | 2,42 |
| Cambio medio respecto al basal* | -0,15 | -0,26 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,11 (-0,16; -0,07) |
| valor de p | -- | < 0,001‡ |
| Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario) | | |
| n | 858 | 834 |
| Media basal | 2,42 | 2,42 |
| Cambio medio respecto al basal* | -0,98 | -1,38 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,40 (-0,57; -0,23) |
| valor de p | -- | < 0,001‡ |
| Número medio de episodios de urgencia grados 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario) | | |
| n | 1 324 | 1 320 |
| Media basal | 5,61 | 5,80 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,29 | -1,93 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | -0,64 (-0,89; -0,39) |
| valor de p | -- | < 0,001‡ |

| Parámetro | Estudios agrupados (046, 047, 074) | |
|--|---------------------------------------|---------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Satisfacción con el tratamiento – Puntuación de la escala visual analógica (FAS) (Secundario) | | |
| n | 1 195 | 1 189 |
| Media basal | 4,87 | 4,82 |
| Cambio medio respecto al basal* | 1,25 | 2,01 |
| Diferencia media respecto al placebo* (IC 95%) | -- | 0,76 (0,52; 1,01) |
| valor de p | -- | < 0,001† |

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

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

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

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

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

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos 1 episodio de incontinencia en el diario basal.

IC: intervalo de confianza

Tabla 4: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para los estudios 046, 047 y 074 en adultos

| Parámetro | Estudio 046 | | | Estudio 047 | | Estudio 074 | |
|---|-------------|---------------------|------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria) | | | | | | | |
| N | 291 | 293 | 300 | 325 | 312 | 262 | 257 |
| Media basal | 2,67 | 2,83 | 2,63 | 3,03 | 2,77 | 2,43 | 2,51 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,17 | -1,57 | -1,27 | -1,13 | -1,47 | -0,96 | -1,38 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | -0,41 | -0,10 | -- | -0,34 | -- | -0,42 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,72; -0,09) | (-0,42; 0,21) | -- | (-0,66; -0,03) | -- | (-0,76; -0,08) |
| valor de p | -- | 0,003‡ | 0,11 | -- | 0,026‡ | -- | 0,001‡ |
| Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria) | | | | | | | |
| N | 480 | 473 | 475 | 433 | 425 | 415 | 426 |
| Media basal | 11,71 | 11,65 | 11,55 | 11,51 | 11,80 | 11,48 | 11,66 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,34 | -1,93 | -1,59 | -1,05 | -1,66 | -1,18 | -1,60 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | -0,60 | -0,25 | -- | -0,61 | -- | -0,42 |

| Parámetro | Estudio 046 | | | Estudio 047 | | Estudio 074 | |
|--|-------------|---------------------|------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,90; -0,29) | (-0,55; 0,06) | -- | (-0,98; -0,24) | -- | (-0,76; -0,08) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001‡ | 0,11 | -- | 0,001‡ | -- | 0,015‡ |
| Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| N | 480 | 472 | 475 | 433 | 424 | 415 | 426 |
| Media basal | 156,7 | 161,1 | 158,6 | 157,5 | 156,3 | 164,0 | 159,3 |
| Cambio medio respecto al basal* | 12,3 | 24,2 | 25,0 | 7,0 | 18,2 | 8,3 | 20,7 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | 11,9 | 12,6 | -- | 11,1 | -- | 12,4 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (6,3; 17,4) | (7,1; 18,2) | -- | (4,4; 17,9) | -- | (6,3; 18,6) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001‡ | < 0,001† | -- | 0,001‡ | -- | < 0,001‡ |
| Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| N | 480 | 472 | 473 | 432 | 425 | 413 | 426 |
| Media basal | 2,37 | 2,40 | 2,41 | 2,45 | 2,45 | 2,36 | 2,41 |
| Cambio medio respecto al basal* | -0,22 | -0,31 | -0,29 | -0,08 | -0,19 | -0,15 | -0,29 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | -0,09 | -0,07 | -- | -0,11 | -- | -0,14 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,17; -0,02) | (-0,15; 0,01) | -- | (-0,18; -0,04) | -- | (-0,22; -0,06) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,018† | 0,085 | -- | 0,004† | -- | < 0,001§ |
| Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario) | | | | | | | |
| N | 283 | 286 | 289 | 319 | 297 | 256 | 251 |
| Media basal | 2,43 | 2,52 | 2,37 | 2,56 | 2,42 | 2,24 | 2,33 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,11 | -1,46 | -1,18 | -0,89 | -1,32 | -0,95 | -1,33 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | -0,35 | -0,07 | -- | -0,43 | -- | -0,39 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,65; -0,05) | (-0,38; 0,23) | -- | (-0,72; -0,15) | -- | (-0,69; -0,08) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,003† | 0,26 | -- | 0,005† | -- | 0,002§ |

| Parámetro | Estudio 046 | | | Estudio 047 | | Estudio 074 | |
|--|-------------|---------------------|------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Número medio de episodios de urgencia grados 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| N | 479 | 470 | 472 | 432 | 424 | 413 | 426 |
| Media basal | 5,78 | 5,72 | 5,79 | 5,61 | 5,90 | 5,42 | 5,80 |
| Cambio medio respecto al basal* | -1,65 | -2,25 | -2,07 | -0,82 | -1,57 | -1,35 | -1,94 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | -0,60 | -0,42 | -- | -0,75 | -- | -0,59 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-1,02; -0,18) | (-0,84; -0,00) | -- | (-1,20; -0,30) | -- | (-1,01; -0,16) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,005† | 0,050† | -- | 0,001† | -- | 0,007§ |
| Satisfacción con el tratamiento – Puntuación de la escala visual analógica (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| N | 428 | 414 | 425 | 390 | 387 | 377 | 388 |
| Media basal | 4,11 | 3,95 | 3,87 | 5,5 | 5,4 | 5,13 | 5,13 |
| Cambio medio respecto al basal* | 1,89 | 2,55 | 2,44 | 0,7 | 1,5 | 1,05 | 1,88 |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | 0,66 | 0,55 | -- | 0,8 | -- | 0,83 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (0,25; 1,07) | (0,14; 0,95) | -- | (0,4; 1,3) | -- | (0,41; 1,25) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,001† | 0,008† | -- | < 0,001† | -- | < 0,001† |

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

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

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

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

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

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos 1 episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

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

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

En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el tratamiento de los síntomas de VH con mirabegrón una vez al día dio como resultado una mejora

estadísticamente significativa con respecto al placebo en las siguientes medidas de calidad de vida relacionada con la salud: satisfacción con el tratamiento y molestia de los síntomas.

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

Se demostró la eficacia en pacientes con y sin tratamiento previo antimuscarínico para la VH. Además, mirabegrón mostró eficacia en pacientes que previamente interrumpieron el tratamiento para la VH con antimuscarínicos debido a un efecto insuficiente (ver Tabla 5).

Tabla 5: Variables co-primarias de eficacia para pacientes adultos en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos

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

| Parámetro | Estudios agrupados (046, 047, 074) | | Estudio 046 | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|------------------|-------------|------------------|---------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg |
| Diferencia media respecto al placebo* | -- | -0,67 | -- | -0,59 | -0,08 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,99; -0,36) | -- | (-1,15; -0,04) | (-0,64; 0,47) |

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

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

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

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos 1 episodio de incontinencia en el diario basal.

Hiperactividad neurogénica del detrusor en pacientes pediátricos

La eficacia de mirabegrón suspensión oral y comprimidos se evaluó en un estudio abierto, controlado con basal, multicéntrico, con ajuste de la dosis y de 52 semanas de duración para el tratamiento de la HND en pacientes pediátricos. Los pacientes presentaron un diagnóstico de HND con contracciones involuntarias del detrusor y un aumento en la presión del detrusor mayor a 15 cm H₂O y realizaron cateterismo intermitente limpio (CIL). Los pacientes con un peso de ≥ 35 kg recibieron comprimidos y los pacientes con un peso de < 35 kg (o ≥ 35 kg pero incapaces de tolerar los comprimidos) recibieron suspensión oral. Para todos los pacientes, mirabegrón se administró por vía oral una vez al día con alimentos. La dosis inicial fue un comprimido de 25 mg o entre 3-6 ml de suspensión oral (en función del peso del paciente). Esta dosis se ajustó a un comprimido de 50 mg o entre 6-11 ml de suspensión oral (en función del peso corporal). El periodo de ajuste de la dosis fue un máximo de 8 semanas seguido de un periodo de mantenimiento de la dosis de al menos 52 semanas.

Un total de 86 pacientes con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años recibieron mirabegrón. De estos, 71 pacientes completaron el tratamiento en la semana 24 y 70 completaron 52 semanas de tratamiento. Un total de 68 pacientes tuvieron medidas urodinámicas válidas para evaluar la eficacia. En la población del estudio se incluyeron 39 (45,3%) hombres y 47 (54,7%) mujeres. La dosis de mantenimiento óptima en esta población del estudio incluyó el 94% de pacientes en la dosis máxima y el 6% de pacientes en la dosis inicial.

Los trastornos más frecuentes (en más del 10% de todos los pacientes) relacionados con HND en los niños y adolescentes incluidos en el estudio fueron anomalía congénita del sistema nervioso central (54,5% y 48,4%, respectivamente), meningomielocele (27,3% y 19,4%, respectivamente), y espina bífida (10,9% y 12,9%, respectivamente). En los adolescentes, el 12,9% presentaba lesión de médula espinal.

La variable primaria de eficacia fue el cambio respecto al nivel basal en la capacidad cistométrica máxima (CCM) tras 24 semanas de tratamiento con mirabegrón. Se observaron mejoras en la CCM en todos los grupos de pacientes (ver tabla 6).

Tabla 6: Variable primaria de eficacia en pacientes pediátricos con HND

| Parámetro | Niños de 3 a < 12 años (N=43)* Media (DE) | Adolescentes de 12 a < 18 años (N=25)* Media (DE) |
|---|--|--|
| Capacidad cistométrica máxima (ml) | | |
| Basal | 158,6 (94,5) | 238,9 (99,1) |
| Semana 24 | 230,7 (129,1) | 352,1 (125,2) |
| Cambio respecto al basal | 72,0 (87,0) | 113,2 (82,9) |
| Intervalo de confianza del 95% | (45,2; 98,8) | (78,9; 147,4) |

* N es el número de pacientes que tomaron al menos una dosis y proporcionaron valores válidos para la CCM al inicio y en la semana 24.

Las variables secundarias de eficacia fueron el cambio respecto al nivel basal en acomodación de la vejiga, número de contracciones del detrusor hiperactivo, presión del detrusor al final del llenado de la vejiga, volumen de la vejiga antes de la primera contracción del detrusor, volumen de orina cateterizado máximo al día y número de episodios de escape al día tras 24 semanas de tratamiento con mirabegrón (ver tabla 7).

Tabla 7: Variables secundarias de eficacia en pacientes pediátricos con HND

| Parámetro | Niños de 3 a < 12 años (N=43)* Media (DE) | Adolescentes de 12 a < 18 años (N=25)* Media (DE) |
|--|--|--|
| Acomodación de la vejiga (ml/cm H₂O)† | | |
| Basal | 14,5 (50,7) | 11,0 (10,0) |
| Semana 24 | 29,6 (52,8) | 23,8 (15,3) |
| Cambio respecto al basal | 14,6 (42,0) | 13,5 (15,0) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-0,3; 29,5) | (6,7; 20,4) |
| Número de contracciones del detrusor hiperactivo (> 15 cm H₂O)† | | |
| Basal | 3,0 (3,8) | 2,0 (2,9) |
| Semana 24 | 1,0 (2,2) | 1,4 (2,3) |
| Cambio respecto al basal | -1,8 (4,1) | -0,7 (3,8) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-3,2; -0,4) | (-2,4; 0,9) |
| Presión del detrusor (cm H₂O) al final del llenado de la vejiga† | | |
| Basal | 42,2 (26,2) | 38,6 (17,9) |
| Semana 24 | 25,6 (21,2) | 27,8 (27,8) |
| Cambio respecto al basal | -18,1 (19,9) | -13,1 (19,9) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-24,8; -11,3) | (-22,0; -4,3) |
| Volumen de la vejiga antes de la primera contracción del detrusor (>15 cm H₂O)† | | |
| Basal | 115,8 (87,0) | 185,2 (121,2) |
| Semana 24 | 207,9 (97,8) | 298,7 (144,4) |
| Cambio respecto al basal | 93,1 (88,1) | 121,3 (159,8) |
| Intervalo de confianza del 95% | (64,1; 122,1) | (53,8; 188,8) |
| Volumen máximo de orina cateterizado al día (ml)† | | |
| Basal | 300,1 (105,7) | 367,5 (119,0) |
| Semana 24 | 345,9 (84,6) | 449,9 (146,6) |
| Cambio respecto al basal | 44,2 (98,3) | 81,3 (117,7) |
| Intervalo de confianza del 95% | (13,2; 75,2) | (30,4; 132,3) |

| Parámetro | Niños de 3 a < 12 años (N=43)* Media (DE) | Adolescentes de 12 a < 18 años (N=25)* Media (DE) |
|--|--|--|
| Número de episodios de escape al día† | | |
| Basal | 3,2 (3,7) | 1,8 (1,7) |
| Semana 24 | 0,7 (1,2) | 0,9 (1,2) |
| Cambio respecto al basal | -2,0 (3,2) | -1,0 (1,1) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-3,2; -0,7) | (-1,5; -0,5) |

* N es el número de pacientes que tomaron al menos una dosis y proporcionaron valores válidos para la CCM al inicio y en la semana 24.

† Número de pacientes (niños/adolescentes) con datos disponibles para el inicio y la semana 24;
Acomodación de la vejiga: n=33/21; Número de contracciones del detrusor hiperactivo: n=36/22;
Presión del detrusor al final del llenado de vejiga: n=36/22; Volumen de la vejiga antes de la primera contracción del detrusor: n=38/24; Volumen máximo de orina cateterizado al día: n=41/23;
Número de episodios de escape al día: n=26/21.

Las variables del cuestionario notificadas por el paciente o el médico incluyeron aceptabilidad, cambio respecto al nivel basal en el Cuestionario de incontinencia pediátrica (PIN-Q), cambio respecto al nivel basal en la Escala de gravedad según la impresión global del paciente (PGI-S) e Impresión global del cambio según el médico (CGI-C) (ver tabla 8).

Tabla 8: Variables del cuestionario notificadas por el paciente o el médico en pacientes pediátricos con HND

| Parámetro | Niños de 3 a < 12 años (N=43)* Media (DE) | Adolescentes de 12 a < 18 años (N=25)* Media (DE) |
|--|--|--|
| Puntuación del Cuestionario de incontinencia pediátrica (PIN-Q)† | | |
| Basal | 30,8 (15,7) | 29,4 (14,6) |
| Semana 24 | 30,6 (15,2) | 25,2 (15,5) |
| Cambio respecto al basal | 2,0 (10,5) | -4,9 (14,1) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-2,4; 6,4) | (-11,3; 1,5) |
| Puntuación total de la Escala de gravedad según la impresión global del paciente (PGI-S)† | | |
| Basal | 2,2 (0,8) | 2,3 (0,9) |
| Semana 24 | 2,6 (0,8) | 3,0 (0,7) |
| Cambio respecto al basal | 0,3 (1,2) | 0,6 (1,0) |
| Intervalo de confianza del 95% | (-0,1; 0,8) | (0,1; 1,0) |
| Impresión clínica global del cambio total (CGI-C) en la semana 24, N (%)† | | |
| Absolutamente mucho mejor | 6 (14,6%) | 10 (41,7%) |
| Mucho mejor | 24 (58,5%) | 7 (29,2%) |
| Mínima mejoría | 6 (14,6%) | 5 (20,8%) |
| Sin cambios | 4 (9,8%) | 1 (4,2%) |
| Mínimo empeoramiento | 1 (2,4%) | 1 (4,2%) |
| Mucho peor | 0 | 0 |
| Absolutamente mucho peor | 0 | 0 |

* N es el número de pacientes que tomaron al menos una dosis y proporcionaron valores válidos para la CCM al inicio y en la semana 24.

† Número de pacientes (niños/adolescentes) con datos disponibles para el inicio y la semana 24.
Puntuación del PIN-Q: n=24/21, Puntuación total de la PGI-S: n=25/22; CGI-C total en la semana 24: n=41/24.

Población pediátrica

Vejiga hiperactiva

La eficacia de mirabegrón comprimidos y suspensión oral para el tratamiento de la VH en pacientes pediátricos (con edades comprendidas entre 5 y menos de 18 años) se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, controlado con placebo, con ajuste de la dosis secuencial y de 12 semanas de duración. Los pacientes con un peso de ≥ 35 kg recibieron comprimidos y los pacientes con un peso de < 35 kg (o ≥ 35 kg pero incapaces de tragarse los comprimidos) recibieron suspensión oral. Para todos los pacientes, mirabegrón se administró por vía oral una vez al día con alimentos. La dosis inicial fue un comprimido de 25 mg o entre 3-6 ml de suspensión oral (en función del peso del paciente). Esta dosis se ajustó a un comprimido de 50 mg o entre 6-11 ml de suspensión oral (en función del peso del paciente). El ajuste de la dosis a la dosis más alta se llevó a cabo tras 4 semanas de tratamiento, a menos que el investigador decidiera lo contrario.

Un total de 23 niños (con edades comprendidas entre 5 y menos de 12 años) y 3 adolescentes (con edades comprendidas entre 12 y menos de 18 años) recibieron el fármaco del estudio: 13 sujetos recibieron placebo y 13 sujetos recibieron mirabegrón. Diez de los 12 sujetos en el grupo de placebo y 9 de los 11 sujetos en el grupo de mirabegrón completaron el estudio en 12 semanas de tratamiento.

La variable primaria de eficacia fue el cambio respecto al nivel basal en el número medio de micciones en 24 horas tras 12 semanas de tratamiento y solo se evaluó en niños (con edades comprendidas entre 5 y menos de 12 años). Debido al número reducido de sujetos, no fue posible llevar a cabo una evaluación adecuada de las variables de eficacia y los resultados observados no fueron concluyentes.

El cambio en la media de MC ajustada (SEM) desde el inicio hasta la semana 12/final del tratamiento en la frecuencia de episodios de micción en 24 horas fue de -3,84 (0,89) en niños en tratamiento con placebo y de -1,62 (0,89) en niños en tratamiento con mirabegrón. La diferencia en la media de MC (SEM) entre grupos de tratamiento (placebo menos mirabegrón) no fue estadísticamente significativa: 2,22 (1,34) (IC del 90 %: -0,15; 4,59; P = 0,121).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada en todos los grupos de la población pediátrica en “Tratamiento de la vejiga hiperactiva idiopática” (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Comprimidos

Adultos

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

Comprimidos o granulado para suspensión oral

Población pediátrica

La mediana de $T_{máx}$ de mirabegrón después de la administración por vía oral de una dosis única de mirabegrón suspensión oral o comprimidos en pacientes tras la ingesta de alimentos fue de 4 a 5 horas. El análisis de farmacocinética de la población predijo que la mediana de $T_{máx}$ de mirabegrón suspensión oral o comprimidos en estado estacionario fue de 3 a 4 horas.

La biodisponibilidad de la formulación de la suspensión oral es inferior a la del comprimido. La relación de la exposición media de la población (AUC_{tau}) de la suspensión oral al comprimido es de aproximadamente el 45%.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

Comprimidos

Adultos

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

Comprimidos o granulado para suspensión oral

Población pediátrica

El modelo de farmacocinética de la población predijo que los pacientes que recibían mirabegrón tras la ingesta de alimentos tendrán un 44,7% del AUC_{tau} en estado estacionario en relación con una dosis similar administrada en ayunas. Este valor es consistente con los resultados del AUC_{inf} observados en los estudios de efecto de los alimentos con dosis única para mirabegrón. En el estudio pediátrico de fase 3, se administró mirabegrón con alimentos y se demostró tanto la seguridad como la eficacia. Las recomendaciones de dosis se basan en las exposiciones esperadas tras la ingesta de alimentos. Por lo tanto, en los pacientes pediátricos, mirabegrón se debe tomar con alimentos a la dosis recomendada.

Distribución

Comprimidos

Adultos

Mirabegrón se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario (Vd_{ss}) es aproximadamente de 1 670 l. Mirabegrón se une (aproximadamente el 71%) a proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa-1-glucoproteína ácida.

Mirabegrón se distribuye entre los eritrocitos. La concentración en eritrocitos *in vitro* de ^{14}C -mirabegrón era aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.

Comprimidos o granulado para suspensión oral

Población pediátrica

El volumen de distribución de mirabegrón era relativamente grande y se vio incrementado con el aumento del peso corporal conforme a los principios alométricos basados en el análisis farmacocinético de la población. La edad, el sexo y la población de pacientes no tuvieron ningún impacto en el volumen de distribución después de tener en cuenta posibles diferencias en el peso corporal.

Biotransformación

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

Según estudios *in vitro*, mirabegrón es poco probable que inhiba el metabolismo de los medicamentos administrados de manera conjunta que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 a continuación: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1 porque mirabegrón no inhibía la actividad de estas enzimas a concentraciones clínicamente relevantes. Mirabegrón no indujo al CYP1A2 ni al CYP3A. Se prevé que mirabegrón no provoque una inhibición clínicamente relevante del transporte mediado por el OCT.

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

Polimorfismo del CYP2D6

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

Eliminación

Comprimidos

Adultos

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

Comprimidos o granulado para suspensión oral

Población pediátrica

Se predijo un incremento del aclaramiento de mirabegrón con el aumento del peso corporal conforme a los principios alométricos basados en el análisis farmacocinético de la población. La dosis, formulación y los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad relativa tuvieron un impacto significativo en el parámetro de aclaramiento aparente. Los valores del aclaramiento aparente fueron muy variables pero por lo general similares en niños y adolescentes, a pesar de las diferencias en el peso corporal, debido a estos efectos en la biodisponibilidad.

Edad

Comprimidos

Adultos

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

Comprimidos o granulado para suspensión oral

Población pediátrica

En pacientes con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años, no se predijo que la edad tuviera un impacto en los parámetros farmacocinéticos principales de mirabegrón tras tener en cuenta las diferencias en el peso corporal. Los modelos que incluyen la edad no dieron lugar a mejoras significativas en el modelo farmacocinético de la población pediátrica, lo cual indica que la inclusión del peso corporal fue suficiente para abordar las diferencias en la farmacocinética de mirabegrón a consecuencia de la edad.

Sexo

Comprimidos

Adultos

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

Comprimidos o granulado para suspensión oral

Población pediátrica

El sexo no tiene un impacto significativo en la farmacocinética de mirabegrón en la población pediátrica con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años.

Raza

La farmacocinética de mirabegrón en adultos no está influenciada por la raza.

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 100 mg de mirabegrón en voluntarios adultos con insuficiencia renal leve (TFGe-MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²), la media de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC de mirabegrón aumentaron el 6% y el 31% con respecto a voluntarios adultos con una función renal

normal. En voluntarios adultos con insuficiencia renal moderada (TFGe-MDRD de 30 a 59 ml/min/1,73 m²), la C_{máx} y el AUC aumentaron el 23% y el 66%, respectivamente. En voluntarios adultos con insuficiencia renal grave (TFGe-MDRD 15 a 29 ml/min/1,73 m²), los valores medios de la C_{máx} y del AUC eran el 92% y el 118% más elevados. Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con ERFT (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²) o pacientes que requieren hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

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

5.3 Datos preclínicos de seguridad

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

Mirabegrón no tuvo ningún efecto perceptible en los niveles de hormonas gonadotrópicas o esteroides sexuales. Además, no se observaron efectos sobre la fertilidad a dosis subletales (la dosis equivalente en humanos fue 19 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH]). Las principales conclusiones de los estudios de desarrollo embriofetal en conejo incluían malformación del corazón (aorta dilatada, cardiomegalia) a las exposiciones sistémicas de 36 veces superiores a las observadas a la DMRH. Además, se observaron malformaciones del pulmón (ausencia del lóbulo accesorio del pulmón) y aumento de la pérdida post-implantación en el conejo a las exposiciones sistémicas 14 veces superiores a las observadas a la DMRH, mientras que en las ratas se notificaron efectos reversibles en osificación (costillas onduladas, osificación retardada, disminución del número de esternebras osificadas, metacarplos o metatarsos) a exposiciones sistémicas 22 veces superiores a las observadas a la DMRH. La toxicidad embriofetal observada ocurrió a dosis asociadas con la toxicidad maternal. Las malformaciones cardiovasculares observadas en el conejo mostraron ser mediadas vía activación del receptor beta 1 adrenérgico.

El perfil de seguridad global observado en ratas jóvenes fue comparable al observado en animales adultos.

Las ratas jóvenes a las que se les administra mirabegrón por vía oral durante 13 semanas mostraron enzimas hepáticas elevadas con un aumento en el peso del hígado sin hallazgos histopatológicos en exposiciones sistémicas aproximadamente 12 veces superiores a la exposición sistémica humana esperada en niños. Los estudios de seguridad de dosis repetidas en ratas jóvenes no mostraron ningún efecto en el desarrollo físico o la madurez sexual. La administración de mirabegrón desde el destete hasta la maduración sexual no tuvo ningún efecto en la capacidad de apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embriofetal. La administración de mirabegrón aumentó la lipólisis y el consumo de alimentos y disminuyó la ganancia de peso corporal en ratas jóvenes.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sulfonato de poliestireno de sodio
Ácido clorhídrico, diluido
Goma xantana
Hipromelosa
Manitol (E421)
Esterato de magnesio
Acesulfamo de potasio
Parahidroxibenzoato de metilo (E218)
Parahidroxibenzoato de etilo (E214)
Simeticona
Sílice coloidal hidratada

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Período de validez

Frasco sin abrir

3 años.

Después de la reconstitución

Conservar la suspensión reconstituida por debajo de 25°C hasta un máximo de 28 días después de la fecha de preparación de la suspensión. No refrigerar o congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar el frasco en la bolsita sin abrir para protegerlo de la humedad hasta el momento de la reconstitución.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Hay dos presentaciones de Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada que contienen varios componentes para la reconstitución. Una presentación contiene:

- En la caja: bolsita, jeringa para uso oral de 5 ml, adaptador y prospecto
- En la bolsita: vaso medidor, frasco ámbar de tereftalato de polietileno (PET) (118 ml) con cierre de rosca de polipropileno (PP) y desecante

La otra presentación contiene:

- En la caja: bolsita, jeringa para uso oral de 5 ml, adaptador y prospecto
- En la bolsita: frasco ámbar de tereftalato de polietileno (PET) (118 ml) con cierre de rosca de polipropileno (PP) y desecante

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

El vaso medidor tiene una graduación de 10 ml (máx. 60 ml) y la jeringa para uso oral de 0,1 ml y 0,5 ml (máx. 5 ml).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Conservar la jeringa para uso oral y el adaptador en condiciones secas y limpias y protegerlos de la luz solar y el calor.

Utilice el vaso medidor (si se suministra) para reconstituir el granulado antes de la administración (ver las instrucciones de reconstitución a continuación). Tras la reconstitución con 100 ml de agua, la suspensión oral es de un color amarillo parduzco pálido.

Tras la reconstitución del granulado, agite el frasco con energía durante 1 minuto antes de cada uso. La jeringa para uso oral suministrada con Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada debe utilizarse con el adaptador para medir y administrar la dosis correcta.

Instrucciones para la reconstitución

1. Abra la caja y retire la bolsita, la jeringa y el adaptador. Guarde el frasco en la bolsita sin abrir hasta el momento de la reconstitución.
2. Cuando esté listo para realizar la reconstitución, abra la bolsita y retire el frasco y el vaso medidor.
3. Deseche la bolsita vacía y el desecante. No trague el desecante.
4. Presione la tapa del frasco cerrado varias veces para desprender los gránulos.
5. Coloque el frasco en una superficie plana y retire la tapa.
6. Mida un total de 100 ml de agua y viértalos en el frasco. Si se suministra un vaso medidor, utilícelo para medir primero 50 ml de agua y verterlos en el frasco. Utilice el vaso medidor de nuevo para medir otros 50 ml de agua y viértalos en el frasco.
7. Vuelva a tapar el frasco. Agite con energía inmediatamente durante 1 minuto y luego deje reposar de 10 a 30 minutos. Agite con energía de nuevo durante 1 minuto.
8. Registre 28 días desde la fecha de la reconstitución en la etiqueta del frasco.
9. Coloque el frasco en una superficie plana y retire la tapa.
10. Presione firmemente el adaptador en el cuello del frasco.
11. Asegúrese de que la parte superior del adaptador esté nivelada con la parte superior del cuello del frasco. El adaptador debe permanecer en el cuello del frasco hasta el final del periodo de validez de 28 días.
12. Vuelva a colocar la tapa en el frasco.

Limpieza de la jeringa para uso oral

Después de su uso, limpíe la jeringa para uso oral con agua templada.

La jeringa para uso oral puede utilizarse durante el periodo de validez de 28 días después de la primera abertura (ver sección 6.3).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Desechar cualquier resto de medicamento 28 días después de la reconstitución. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

Fecha de la primera autorización: 20/diciembre/2012
Fecha de la última renovación: 18/septiembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPSs cada 6 meses.

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

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

- Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA PARA BLÍSTERS****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de mirabegrón

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA PARA BLÍSTERS****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 50 mg de mirabegrón

3. LISTA DE EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**BLÍSTER****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betmiga 25 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS**BLÍSTER****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betmiga 50 mg comprimidos de liberación prolongada
mirabegrón

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensión oral de liberación prolongada
mirabegrón

2. DECLARACIÓN DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un frasco contiene 830 mg de mirabegrón. Tras la reconstitución, un frasco contiene 105 ml de suspensión oral. Cada ml de suspensión oral contiene 8 mg de mirabegrón.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene (E214) y (E218).

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO

Granulado para suspensión oral de liberación prolongada

1 frasco contiene 8,3 g de granulado.

1 frasco y 1 vaso medidor en una bolsita, jeringa para uso oral de 5 ml, 1 adaptador.

105 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Por vía oral después de la reconstitución con 100 ml de agua.

Agite energicamente durante 1 minuto antes de cada uso.

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

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

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

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Conservar la suspensión reconstituida por debajo de 25 °C hasta un máximo de 28 días después de la reconstitución.

No refrigerar o congelar.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el frasco en la bolsita sin abrir para protegerlo de la humedad hasta el momento de la reconstitución.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, SI CORRESPONDE

Desechar el medicamento no utilizado después de 28 días.

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

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASIFICACIÓN GENERAL DE SUMINISTRO**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

betmiga 8 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERIOR
BOLSITA**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensión oral de liberación prolongada
mirabegrón

2. DECLARACIÓN DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO

Granulado para suspensión oral de liberación prolongada.

1 frasco
105 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

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

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

No tragar el desecante.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el frasco en la bolsita sin abrir hasta el momento de la reconstitución.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, SI CORRESPONDE

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASIFICACIÓN GENERAL DE SUMINISTRO

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE PRIMARIO**FRASCO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensión oral de liberación prolongada
mirabegrón

2. DECLARACIÓN DEL(DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un frasco contiene 830 mg de mirabegrón.

Tras la reconstitución, un frasco contiene 105 ml de suspensión oral. Cada ml de suspensión oral contiene 8 mg de mirabegrón.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene parahidroxibenzoato de etilo (E214) y parahidroxibenzoato de metilo (E218).
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO

Granulado para suspensión oral de liberación prolongada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Por vía oral después de la reconstitución con 100 ml de agua.
Agite enérgicamente durante 1 minuto antes de cada uso.

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

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

Conservar la suspensión reconstituida por debajo de 25°C hasta un máximo de 28 días después de la reconstitución. No refrigerar o congelar.

Desechar después de: _____

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar el frasco en la bolsita sin abrir para protegerlo de la humedad hasta el momento de la reconstitución.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS NO UTILIZADOS Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, SI CORRESPONDE

Desechar el medicamento no utilizado después de 28 días.

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

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

12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CLASIFICACIÓN GENERAL DE SUMINISTRO**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Betmiga y para qué se utiliza

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

Betmiga se utiliza para:

- tratar los síntomas de una condición llamada vejiga hiperactiva en adultos. Estos síntomas incluyen: repentina necesidad de vaciar su vejiga (denominado urgencia), tener que vaciar su vejiga más a menudo de lo normal (denominado aumento de la frecuencia urinaria), no poder controlar cuándo vaciar su vejiga (denominado incontinencia de urgencia).
- tratar una condición llamada hiperactividad neurogénica del detrusor en los niños con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años. La hiperactividad neurogénica del detrusor es una condición en la que se producen contracciones involuntarias de la vejiga debido a un trastorno de nacimiento o una lesión en los nervios que controlan la vejiga. Si no se trata, la hiperactividad neurogénica del detrusor puede provocar daños en la vejiga y/o los riñones. Betmiga se utiliza para aumentar la cantidad de orina que puede contener la vejiga y reducir la pérdida de orina.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Betmiga

No tome Betmiga:

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

Advertencias y precauciones

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

- si tiene problemas al vaciar su vejiga o tiene un chorro débil de orina o si toma otros medicamentos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva o hiperactividad neurogénica del detrusor, como medicamentos anticolinérgicos.

- si tiene problemas de riñón o de hígado. Puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis o puede decirle que no tome Betmiga, especialmente si está tomando otros medicamentos tales como itraconazol, ketoconazol (infecciones por hongos), ritonavir (VIH/SIDA) o claritromicina (infecciones bacterianas). Informe a su médico sobre los medicamentos que toma.
- si tiene una anomalía conocida en el ECG (estudio del corazón) como prolongación del intervalo QT o está tomando cualquier medicamento conocido por causar dicha anomalía tales como:
 - medicamentos utilizados para las alteraciones del ritmo cardíaco como, por ejemplo, quinidina, sotalol, procainamida, ibutilida, flecainida, dofetilida y amiodarona;
 - medicamentos utilizados para la rinitis alérgica;
 - medicamentos antipsicóticos (medicamentos para enfermedades mentales) como, por ejemplo, tioridazina, mesoridazina, haloperidol y clorpromazina;
 - agentes antiinfecciosos como, por ejemplo, pentamidina, moxifloxacino, eritromicina y claritromicina.

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

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento de la vejiga hiperactiva debido a que la seguridad y eficacia de Betmiga en esta población no ha sido establecida.

Betmiga no se debe usar en niños de menos de 3 años para el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor.

Otros medicamentos y Betmiga

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

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo tomar Betmiga

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

Uso en adultos con vejiga hiperactiva

La dosis recomendada es un comprimido de 50 mg por vía oral una vez al día. Si tiene problemas renales o hepáticos, puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis a un comprimido de 25 mg por vía oral una vez al día. Debe tomar este medicamento con líquido y tragar el comprimido entero. No machaque ni mastique el comprimido. Betmiga se puede tomar con o sin alimentos.

Uso en niños y adolescentes (edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años) con hiperactividad neurogénica del detrusor

Tome este medicamento por vía oral una vez al día. Debe tomar este medicamento con líquido y tragar el comprimido entero. No machaque ni mastique el comprimido. Betmiga se debe tomar con alimentos. El médico le indicará qué dosis debe tomar su hijo. El médico calculará la dosis correcta para el paciente en función de su peso corporal. Debe seguir atentamente sus instrucciones.

Si toma más Betmiga del que debe

Si ha tomado más comprimidos de los que se le indicó, o si alguna persona ha tomado sus comprimidos de forma accidental, contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico u hospital.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir un latido cardíaco enérgico, un aumento de la frecuencia del pulso y un aumento de la presión arterial.

Si olvidó tomar Betmiga

Si olvidó tomar su medicamento, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde. Si quedan menos de 12 horas para la siguiente dosis programada, omita la dosis y continúe tomando el medicamento a la hora habitual.

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

Si interrumpe el tratamiento con Betmiga

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

No deje de tomar Betmiga sin consultar primero con su médico, ya que puede que reaparezcan los síntomas de vejiga hiperactiva o la hiperactividad neurogénica del detrusor.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Los efectos adversos más graves pueden incluir latido cardíaco irregular (fibrilación auricular). Este es un efecto adverso poco frecuente (puede afectar a 1 de cada 100 personas), pero **si este efecto adverso**

aparece, deje inmediatamente de tomar el medicamento y busque asesoramiento médico urgente.

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

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Infección de las estructuras que conducen la orina (infecciones de las vías urinarias)
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Aumento de la frecuencia cardiaca (taquicardia)
- Sensación de mareo (náuseas)
- Estreñimiento
- Diarrea

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

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

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

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

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)

- Presión arterial muy alta (crisis hipertensiva)

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

- Insomnio
- Confusión

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la

comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Betmiga

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Betmiga

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Betmiga está disponible en envases tipo blíster de aluminio-aluminio que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 o 200 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase en su país.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Países Bajos

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

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

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

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

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

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

Ísland
Vistor
Sími: + 354 535 7000

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

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

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

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

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

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

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

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

Prospecto: información para el usuario

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensión oral de liberación prolongada mirabegrón

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Betmiga y para qué se utiliza

Betmiga contiene el principio activo mirabegrón. Es un medicamento que relaja el músculo liso de la vejiga (denominado agonista de los receptores beta 3 adrenérgicos), que reduce la hiperactividad neurogénica del detrusor.

Betmiga se utiliza para tratar una condición llamada hiperactividad neurogénica del detrusor en los niños con edades comprendidas entre 3 y menos de 18 años. La hiperactividad neurogénica del detrusor es una condición en la que se producen contracciones involuntarias de la vejiga debido a un trastorno de nacimiento o una lesión traumática en los nervios que controlan la vejiga. Si no se trata, la hiperactividad neurogénica del detrusor puede provocar daños en la vejiga y/o los riñones. Betmiga se utiliza para aumentar la cantidad de orina que puede contener la vejiga y reducir la pérdida de orina.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Betmiga

No tome Betmiga

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

Advertencias y precauciones

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

- si tiene problemas al vaciar la vejiga o tiene un chorro débil de orina o si toma otros medicamentos para el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor, como medicamentos anticolinérgicos.
- si tiene problemas de riñón o de hígado. Puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis o puede decirle que no tome Betmiga, especialmente si está tomando otros medicamentos tales como itraconazol, ketoconazol (infecciones por hongos), ritonavir (VIH/SIDA) o claritromicina (infecciones bacterianas). Informe a su médico sobre los medicamentos que toma.
- si tiene una anomalía conocida en el ECG (estudio del corazón) como prolongación del intervalo QT o está tomando cualquier medicamento conocido por causar dicha anomalía, tales como:
 - medicamentos utilizados para las alteraciones del ritmo cardíaco como, por ejemplo, quinidina, sotalol, procainamida, ibutilida, flecainida, dofetilida y amiodarona;
 - medicamentos utilizados para la rinitis alérgica;
 - medicamentos antipsicóticos (medicamentos para enfermedades mentales) como, por ejemplo, tiroidiazina, mesoridazina, haloperidol y clorpromazina;
 - agentes antiinfecciosos como, por ejemplo, pentamidina, moxifloxacino, eritromicina y claritromicina.

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

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, debido a que la seguridad y eficacia de Betmiga en esta población no ha sido establecida.

Betmiga no se debe usar en niños de menos de 3 años para el tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor.

Otros medicamentos y Betmiga

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

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

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

Embarazo y lactancia

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

Betmiga contiene parahidroxibenzoato de etilo (E214), parahidroxibenzoato de metilo (E218) y sodio

Puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 10 ml de suspensión oral; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Betmiga

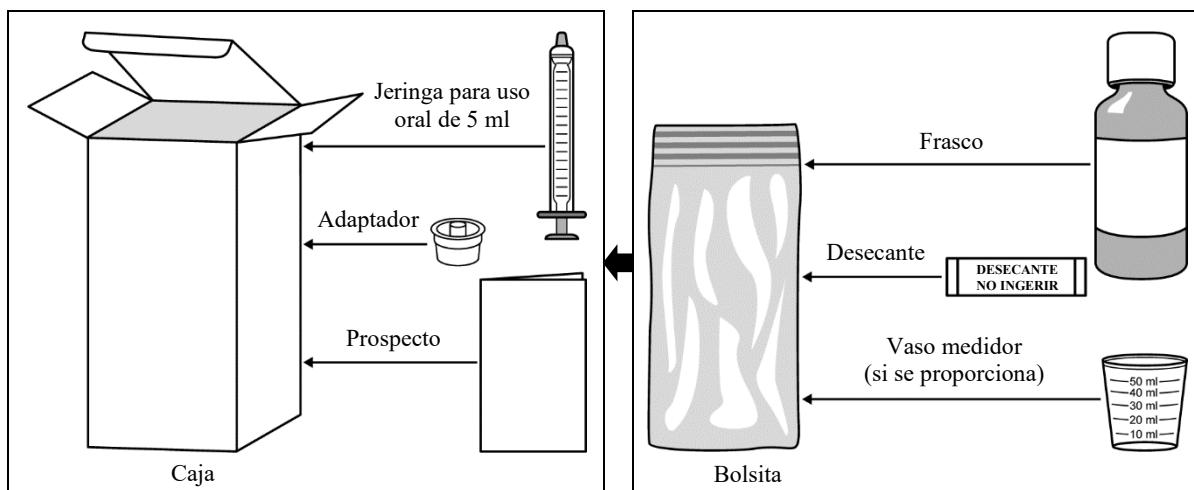
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Tome este medicamento por vía oral una vez al día. Betmiga se debe tomar con alimentos. El médico le indicará qué dosis debe tomar su hijo/a. El médico calculará la dosis correcta para un paciente en función de su peso corporal. Debe seguir atentamente sus instrucciones.

Cómo tomar Betmiga con una jeringa para uso oral

La reconstitución la debe realizar un farmacéutico salvo en casos en los que los farmacéuticos no puedan hacerlo. En casos en los que los farmacéuticos no puedan realizar la reconstitución, use el vaso medidor que se proporciona para medir el volumen de agua utilizado para la reconstitución.

Utilice la jeringa para uso oral y el adaptador que se proporcionan con Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada para medir la dosis correcta. Si necesita tomar una dosis mayor a 5 ml al día, entonces tendrá que utilizar la jeringa para uso oral dos veces para administrar la cantidad total de cada dosis. Los elementos que vienen en el envase son los siguientes:



Nota: El vaso medidor (si se proporciona), el frasco y el desecante vienen en la bolsita. La bolsita viene en la caja junto con la jeringa para uso oral, el adaptador y el prospecto.

Preparación para el primer uso de un frasco de Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada (con vaso medidor)

Nota: Si la reconstitución ya la ha realizado un farmacéutico, omita esta sección y pase a la sección (Antes de cada administración oral), a continuación.

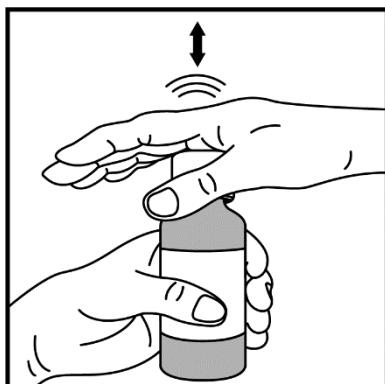
- Abra la caja y retire la bolsita, la jeringa y el adaptador.
 - Guarde el frasco en la bolsita sin abrir hasta el momento de la reconstitución.
 - Abra la bolsita y retire el frasco y el vaso medidor.



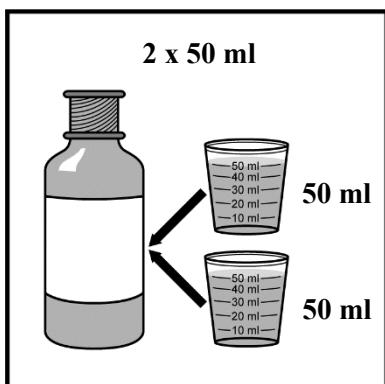
- Deseche la bolsita vacía y el desecante. No trague el desecante.



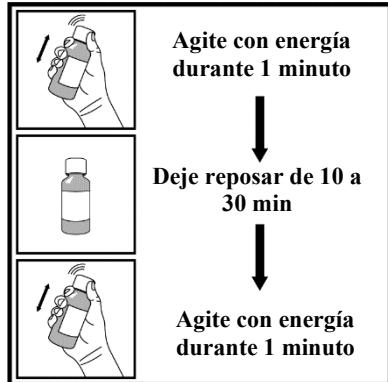
- Presione la tapa del frasco cerrado varias veces para desprender los gránulos.
 - Coloque el frasco en una superficie plana y retire la tapa.



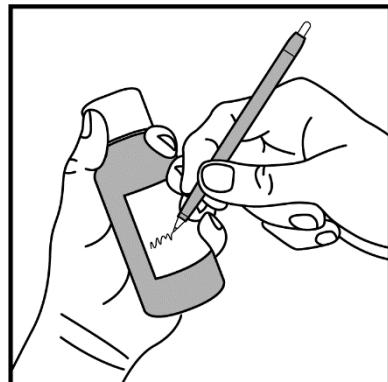
- Utilice el vaso medidor para medir 50 ml de agua y viértalos en el frasco.
 - Utilice el vaso medidor para medir otros 50 ml de agua y viértalos en el frasco para añadir un total de 100 ml de agua.



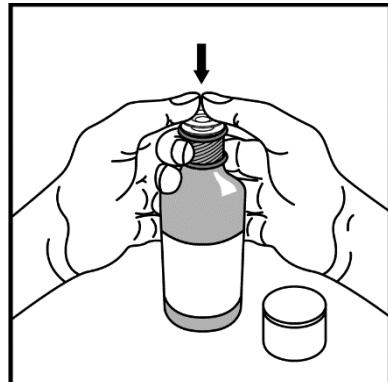
- Vuelva a tapar el frasco.
- Agite con energía inmediatamente durante 1 minuto y luego deje reposar de 10 a 30 minutos.
- Agite con energía de nuevo durante 1 minuto.



- Registre 28 días desde la fecha de la reconstitución en la etiqueta del frasco.



- Coloque el frasco en una superficie plana y retire la tapa.
- Presione firmemente el adaptador en el cuello del frasco.
- Asegúrese de que la parte superior del adaptador esté nivelada con la parte superior del cuello del frasco. El adaptador debe permanecer en el cuello del frasco hasta el final del periodo de validez de 28 días.
- Vuelva a colocar la tapa en el frasco.



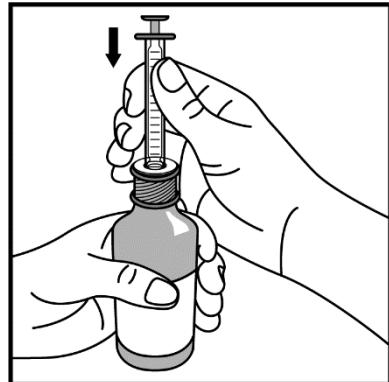
Antes de cada administración oral

Nota: Agite el frasco con energía durante 1 minuto todos los días para asegurarse de que el granulado esté suspendido.

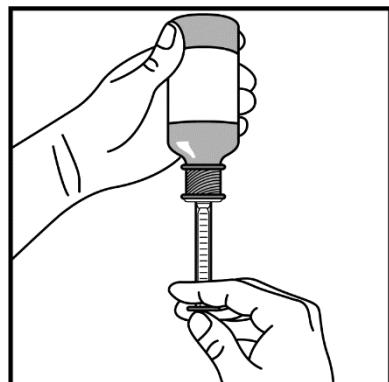
- Agite el frasco con energía durante 1 minuto.
- Deje reposar hasta que ya no haya espuma en la superficie de la suspensión (de 1 a 2 minutos aproximadamente).



2. • Retire la tapa del frasco.
- Inserte la punta de la jeringa para uso oral en la abertura central del adaptador del frasco hasta que esté firmemente en su lugar.
- No extraiga el émbolo de la jeringa.

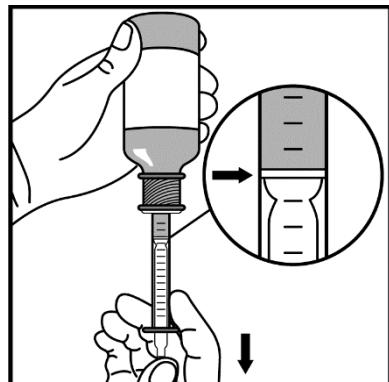


3. • Ponga el frasco y la jeringa boca abajo con cuidado.

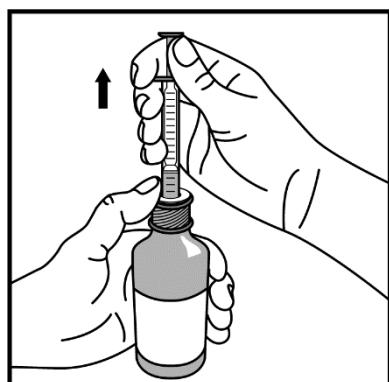


4. • Tire lentamente del émbolo de la jeringa para extraer del frasco invertido la cantidad prescrita por su médico. El medicamento debe tomarse en el plazo de 1 hora desde que se transfiere a la jeringa. Si su médico le recetó más de 5 ml, tendrá que utilizar la jeringa dos veces.

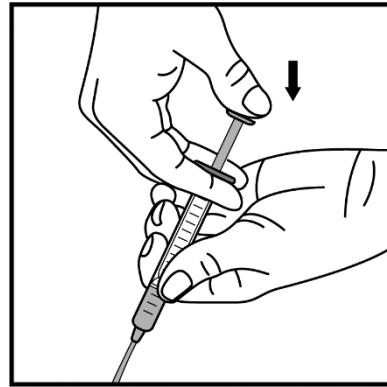
Por ejemplo, si la dosis es de 8 ml, primero extraiga 5 ml y administre el medicamento; a continuación, extraiga 3 ml y administre el medicamento de nuevo.



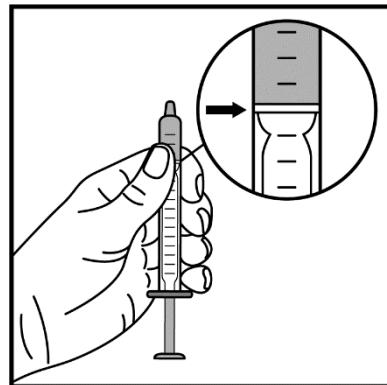
5. • Deje la jeringa en su lugar y ponga el frasco boca arriba, asegurándose de que el émbolo de la jeringa no se mueva.
- Retire la jeringa del adaptador con cuidado.
- Después de finalizar la dosis, cierre el frasco con la tapa.



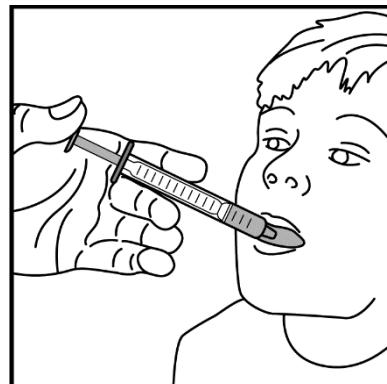
6. • Si se ha extraído mucho medicamento por error, retire el exceso.



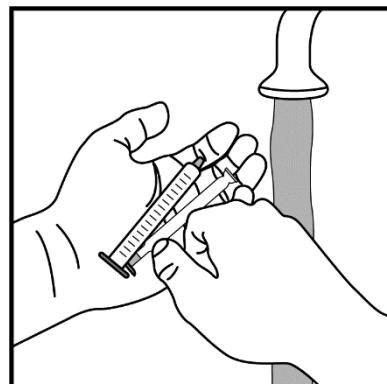
7. • Confirme que se ha medido la cantidad correcta.



8. • Coloque la jeringa en la boca y empuje suavemente el émbolo hacia abajo para administrar el medicamento.



9. • Desmonte la jeringa y enjuague con agua templada.
• Espere a que se seque para reutilizarla.



Este medicamento no debe mezclarse con otros.

Si toma más Betmiga del que debe

Si ha tomado demasiada cantidad de Betmiga o si alguna persona lo ha tomado de forma accidental, contacte inmediatamente con su médico, farmacéutico u hospital.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir un latido cardiaco enérgico, un aumento de la frecuencia del pulso y un aumento de la presión arterial.

Si olvidó tomar Betmiga

Si olvida tomar su medicamento, tome la dosis olvidada, a menos que hayan pasado más de 12 horas desde la dosis olvidada. Si han pasado más de 12 horas, sáltense la dosis y siga tomando su medicamento en el horario habitual.

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

Si interrumpe el tratamiento con Betmiga

No interrumpa el tratamiento con Betmiga si no observa un efecto inmediato. Puede que su vejiga necesite un tiempo para adaptarse. Debe seguir tomando su medicamento. No deje de tomar el medicamento cuando mejore su enfermedad de la vejiga. La interrupción del tratamiento puede dar lugar a la recurrencia de la hiperactividad neurogénica del detrusor.

No deje de tomar Betmiga sin consultar primero con su médico, ya que puede que reaparezca la hiperactividad neurogénica del detrusor.

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Infección vaginal
- Infección de vejiga (cistitis)
- Sensación de los latidos del corazón (palpitaciones)
- Problemas del ritmo cardíaco (fibrilación auricular)
- Indigestión (dispepsia)
- Infección de estómago (gastritis)
- Picor, erupción o habones (urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular, prurito)
- Hinchazón de las articulaciones
- Picor en la vulva o en la vagina (prurito vulvovaginal)

- Aumento de la presión arterial
- Aumento de las enzimas hepáticas (GGT, AST y ALT)

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

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

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas)

- Presión arterial muy alta (crisis hipertensiva)

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

- Insomnio
- Confusión

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Betmiga

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

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

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar el frasco en la bolsita sin abrir para protegerlo de la humedad hasta el momento de la reconstitución.

Conservar la jeringa para uso oral en condiciones secas y limpias y proteger de la luz solar y el calor.

Conservar la suspensión reconstituida por debajo de 25°C hasta un máximo de 28 días después de la fecha de preparación de la suspensión. No refrigerar o congelar. Desechar los medicamentos sobrantes 28 días después de la reconstitución.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Betmiga

- El principio activo es mirabegrón. Un frasco de granulado para suspensión oral de liberación prolongada contiene 830 mg de mirabegrón. Tras la reconstitución, un frasco contiene 105 ml de suspensión oral. Cada ml de suspensión oral contiene 8 mg de mirabegrón.
- Los demás componentes son parahidroxibenzoato de metilo (E218); parahidroxibenzoato de etilo (E214); sulfonato de poliestireno de sodio; ácido clorhídrico, diluido; goma xantana; hipromelosa; manitol (E421); estearato de magnesio; acesulfamo de potasio; simeticona; sílice coloidal hidratada. Ver sección 2 “Betmiga contiene parahidroxibenzoato de etilo (E214), parahidroxibenzoato de metilo (E218) y sodio”.

Aspecto de Betmiga y contenido del envase

Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada es de un color blanco amarillento. Tras la reconstitución, la suspensión oral es de un color amarillo parduzco pálido.

Betmiga granulado para suspensión oral de liberación prolongada está disponible en dos presentaciones y ambas se suministran en varios componentes para la reconstitución. Una presentación contiene:

- En la caja: bolsita, jeringa para uso oral de 5 ml, adaptador y prospecto
- En la bolsita: vaso medidor, frasco ámbar de tereftalato de polietileno (PET) (118 ml) con cierre de rosca de polipropileno (PP) y desecante

La otra presentación contiene:

- En la caja: bolsita, jeringa para uso oral de 5 ml, adaptador y prospecto
- En la bolsita: frasco ámbar de tereftalato de polietileno (PET) (118 ml) con cierre de rosca de polipropileno (PP) y desecante

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Países Bajos

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

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

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

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

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

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
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

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

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