

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter  
Betmiga 50 mg depottabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Betmiga 25 mg depottabletter

Hver tablet indeholder 25 mg mirabegron.

### Betmiga 50 mg depottabletter

Hver tablet indeholder 50 mg mirabegron.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

### Betmiga 25 mg tabletter

Oval, brun tablet præget med firmalogo og "325" på samme side.

### Betmiga 50 mg tabletter

Oval, gul tablet præget med firmalogo og "355" på samme side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af imperiøs vandladning, øget vandladningshyppighed og/eller urgeinkontinens, som kan forekomme hos voksne patienter med overaktiv blære-syndrom (OAB-syndrom).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

##### *Voksne (herunder ældre patienter)*

Den anbefalede dosering er 50 mg én gang dagligt.

##### Særlige populationer

##### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

Betmiga er ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller patienter med behov for hæmodialyse) eller svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) og bør derfor ikke anvendes til disse patientpopulationer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedenstående tabel angiver den anbefalede daglige dosering til personer med nedsat nyre- eller leverfunktion i fravær og tilstedeværelse af stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

**Tabel 1: Den anbefalede daglige dosering til personer med nedsat nyre- eller leverfunktion i fravær og tilstedeværelse af stærke CYP3A-hæmmere**

		Stærke CYP3A-hæmmere <sup>(3)</sup>	
		Uden hæmmer	Med hæmmer
Nyrefunktionsnedsættelse <sup>(1)</sup>	Mild	50 mg	25 mg
	Moderat	50 mg	25 mg
	Svær	25 mg	Bør ikke anvendes
Leverfunktionsnedsættelse <sup>(2)</sup>	Mild	50 mg	25 mg
	Moderat	25 mg	Bør ikke anvendes

1. Mild: GFR 60 til 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; moderat: GFR 30 til 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; svær: GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Mild: Child-Pugh-klasse A; Moderat: Child-Pugh-klasse B.
3. Stærke CYP3A-hæmmere, se pkt. 4.5.

#### *Køn*

Dosisjustering baseret på køn er ikke nødvendig.

#### *Pædiatrisk population*

Mirabegrans sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er endnu ikke klarlagt.

Der foreligger ingen data.

#### Administration

Tabletten skal tages med væske, synkes hel og må ikke tygges, deles eller knuses. Tabletten kan tages med eller uden mad.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- Svær ukontrolleret hypertension defineret som systolisk blodtryk  $\geq 180$  mm Hg og/eller diastolisk blodtryk  $\geq 110$  mm Hg.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Nedsat nyrefunktion

Betmiga er ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller patienter med behov for hæmodialyse) og bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation. Der er utilstrækkelige data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); på grundlag af et farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2) anbefales en dosisreduktion til 25 mg for denne population. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

#### Nedsat leverfunktion

Betmiga er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) og bør derfor ikke anvendes til denne patientpopulation. Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

## Hypertension

Mirabegron kan øge blodtrykket. Blodtrykket bør måles ved start af behandling og regelmæssigt under behandling med mirabegron, især i hypertensive patienter.

Der er utilstrækkelige data for patienter med grad 2-hypertension (systolisk blodtryk  $\geq$  160 mm Hg eller diastolisk blodtryk  $\geq$  100 mm Hg).

## Patienter med medfødt eller erhvervet QT-forlængelse

Ved terapeutiske doser har Betmiga ikke udvist klinisk relevant QT-forlængelse i kliniske forsøg (se pkt. 5.1). Da patienter med QT-forlængelse i anamnesen og patienter, der tager lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, imidlertid ikke er omfattet af disse forsøg, er virkningen af mirabegron hos disse patienter ikke kendt. Der bør udvises forsigtighed, når mirabegron administreres til disse patienter.

## Patienter med blæreudgangsobstruktion og patienter i behandling med antimuskariske lægemidler af OAB

Hos patienter i behandling med mirabegron er der efter markedsføring blevet rapporteret urinretention hos patienter med blæreudgangsobstruktion (BOO) og hos patienter i behandling med antimuskariske lægemidler af OAB. I et kontrolleret klinisk sikkerhedsstudie af patienter med BOO fandtes ikke en øget forekomst af urinretention hos patienter behandlet med Betmiga; dog bør Betmiga anvendes med forsigtighed til patienter med klinisk signifikant blæreudgangsobstruktion. Betmiga bør også anvendes med forsigtighed til patienter i behandling med antimuskariske lægemidler af OAB.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### *In vitro*-data

Mirabegron transporteres og metaboliseres via flere pathways. Mirabegron er substrat for cytochrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridin-diphospho-glucuronosyltransferaser (UGT), efflux-transportøren P-glycoprotein (P-gp) og organisk kation-transportørerne (OCT) OCT1, OCT2 og OCT3, som er influxtransportører. Studier af mirabegron ved anvendelse af humane levermikrosomer og rekombinante humane CYP-enzymmer har vist, at mirabegron er en moderat og tidsafhængig CYP2D6-hæmmer og en svag CYP3A-hæmmer. Det blev påvist, at mirabegron hæmmede P-gp-medieret lægemiddeltransport ved høje koncentrationer.

### *In vivo*-data

#### *Interaktioner med andre lægemidler*

Samtidigt administrerede lægemidlers virkning på farmakokinetikken for mirabegron og mirabegrons virkning på farmakokinetikken for andre lægemidler blev undersøgt i enkelt- og flerdosisstudier. De fleste interaktioner med andre lægemidler blev undersøgt ved anvendelse af en dosis på 100 mg mirabegron givet som orale tabletter med kontrolleret absorptionssystem (OCAS [oral controlled absorption system]-tabletter). Ved studier af interaktion mellem mirabegron og metoprolol hhv. metformin blev der anvendt mirabegron med øjeblikkelig frigivelse (IR) 160 mg.

Der forventes ikke klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem mirabegron og lægemidler, der hæmmer, inducerer eller er substrat for et af CYP-isozymerne eller en af CYP-transportørerne, bortset fra mirabegrons hæmmende virkning på metabolismen af CYP2D6-substrater.

#### *Enzymhæmmers virkning*

Mirabegron-eksponeringen (AUC) blev øget 1,8 gange ved tilstedeværelse af den stærke CYP3A/P-gp-hæmmer ketoconazol hos raske frivillige. Dosisjustering er ikke nødvendig, når Betmiga kombineres med CYP3A- og/eller P-gp-hæmmere. For patienter med mildt til moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30 til 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller mildt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere, som f.eks. itraconazol, ketoconazol, ritonavir og clarithromycin, er den anbefalede dosering imidlertid 25 mg én gang dagligt med eller uden mad (se pkt. 4.2). Betmiga bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Enzyminduktors virkning*

Stoffer, der inducerer CYP3A eller P-gp, reducerer plasmakoncentrationerne af mirabegron. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved samtidig administration med terapeutiske doser af rifampicin eller andre CYP3A- eller P-gp-induktorer.

#### *CYP2D6-polymorfisme*

Genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal indflydelse på den gennemsnitlige plasmaeksponering for mirabegron (se pkt. 5.2). Interaktion af mirabegron med en kendt CYP2D6-hæmmer forventes ikke og blev ikke undersøgt. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved administration sammen med CYP2D6-hæmmere eller hos patienter med ringe CYP2D6-metabolisme.

#### *Mirabegrons virkning på CYP2D6-substrater*

Hos raske frivillige hæmmer mirabegron CYP2D6 moderat, og CYP2D6-aktiviteten genvindes inden for 15 dage efter seponering af mirabegron. Flere doseringer af mirabegron IR én gang dagligt resulterede i en 90 % stigning i C<sub>max</sub> og en 229 % stigning i AUC for en enkeltdosis af metoprolol. Flere doseringer af mirabegron én gang dagligt resulterede i en 79 % stigning i C<sub>max</sub> og en 241 % stigning i AUC for en enkeltdosis af desipramin.

Der tilrådes forsigtighed, hvis mirabegron administreres samtidig med lægemidler, som har et snævert terapeutisk indeks og metaboliseres i væsentlig grad af CYP2D6, som f.eks. thioridazin, klasse 1C-antiarytmika (f.eks. flecainid, propafenon) og tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, desipramin). Forsigtighed tilrådes også, hvis mirabegron administreres samtidig med CYP2D6-substrater, der dosistitreres individuelt.

#### *Mirabegrons virkning på transportører*

Mirabegron er en svag P-gp-hæmmer. Mirabegron øgede C<sub>max</sub> og AUC med henholdsvis 29 % og 27 % for P-gp-substratet digoxin hos raske frivillige. Patienter, der påbegynder en kombination af Betmiga og digoxin, bør indledningsvis få ordineret den laveste dosis af digoxin. Serumdigoxinkoncentrationerne bør monitoreres og anvendes til titrering af digoxindosis for at opnå den ønskede kliniske virkning. Der bør tages højde for mirabegrons potentielle hæmning af P-gp, når Betmiga kombineres med følsomme P-gp-substrater som f.eks. dabigatran.

#### *Andre interaktioner*

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner ved samtidig administration af mirabegron og terapeutiske doser af solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin eller kombineret ethinylestradiol- og levonorgestrelholdig oral kontraktion. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Øget mirabegron-eksponering som følge af interaktioner med andre lægemidler kan være associeret med øget hjertefrekvens.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Betmiga bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

### Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Betmiga til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet.

### Amning

Mirabegron udskilles i mælk fra gnavere og forventes derfor at ville forekomme i human mælk (se pkt. 5.3). Der er ikke udført studier med henblik på vurdering af mirabegrons virkning på mælkeproduktionen hos mennesker, dets forekomst i human mælk eller dets påvirkning af det ammede barn.

Betmiga må ikke anvendes under amning.

### Fertilitet

Fertiliteten hos dyr blev ikke påvirket af behandling med mirabegron (se pkt. 5.3). Mirabegrons virkning på human fertilitet er ikke klarlagt.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Betmiga påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af Betmiga blev evalueret hos 8433 patienter med OAB, hvoraf 5648 fik mindst én dosis Betmiga i det kliniske fase 2/3-program, og 622 patienter fik Betmiga i mindst 1 år (365 dage). I de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier gennemførte 88 % af patienterne behandlingen med dette lægemiddel, og behandlingen blev seponeret hos 4 % af patienterne som følge af uønskede hændelser. De fleste bivirkninger var af mild til moderat sværhedsgrad.

De mest almindelige bivirkninger indberettet for patienter behandlet med Betmiga 50 mg under de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier, er takykardi og urinvejsinfektioner. Frekvensen af takykardi var 1,2 % hos patienter, som fik Betmiga 50 mg. Takykardi førte til seponering for 0,1 % af de patienter, der fik Betmiga 50 mg. Frekvensen af urinvejsinfektioner var 2,9 % hos patienter, som fik Betmiga 50 mg. Urinvejsinfektioner førte ikke til seponering for nogen af de patienter, der fik Betmiga 50 mg. Alvorlige bivirkninger omfattede atrieflimren (0,2 %).

Bivirkninger observeret under det aktivt kontrollerede (muscarin antagonist) 1-årige (langtids-) studie svarede i type og sværhedsgrad til dem, der blev observeret i de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier.

### Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenstående tabel omfatter bivirkningerne observeret med mirabegron i de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier.

Bivirkningers frekvens er defineret som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorsgrad.

MedDRA Systemorgan klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion	Vaginal infektion Cystitis			
Psykiske forstyrrelser					Insomni* Konfusion*
Nervesystemet	Hovedpine* Svimmelhed*				
Øjne			Øjenlågsødem		
Hjerte	Takykardi	Palpitation Atrieflimren			
Vaskulære sygdomme				Hypertensiv krise*	
Mave-tarmkanalen	Kvalme* Obstipation* Diarré*	Dyspepsi Gastritis	Læbeødem		
Hud og subkutane væv		Urticaria Udslæt Makuløst udslæt Papuløst udslæt Pruritus	Leukocyto- klastisk vasculitis Purpura Angioødem*		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Hævede led			
Lidelser i nyrer og urinveje			Urinretention*		
Det reproduktive system og mammae		Vulvovaginal pruritus			
Undersøgelser		Øget blodtryk Øget GGT Øget ASAT Øget ALAT			

\* observeret efter markedsføring

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

#### **4.9 Overdosering**

Mirabegron er blevet administreret til raske frivillige i enkeltdoser på op til 400 mg. Ved denne dosis omfattede de indberettede bivirkninger palpitationer (1 ud af 6 forsøgspersoner) og øget

hjerterefrekvens på mere end 100 slag pr. minut (3 ud af 6 forsøgspersoner). Ved administration af flere doser af mirabegron på op til 300 mg dagligt i 10 dage til raske frivillige blev der påvist øget hjerterefrekvens og systolisk blodtryk.

Behandling af overdosering bør være symptomatisk og støttende. I tilfælde af overdosering anbefales monitorering af hjerterefrekvens, blodtryk og EKG.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologica, urologiske antispasmodica, ATC-kode: G04BD12.

#### Virkningsmekanisme

Mirabegron er en potent og selektiv beta 3-adrenoceptoragonist. Mirabegron resulterede i relaksation af den glatte blæremuskulatur i isoleret rottevæv og humant væv, øgede koncentrationerne af cyklisk adenosinmonophosphat (cAMP) i rotteblærevæv og udviste en blærelaxerende virkning i rotteurinblærefunktionsmodeller. Mirabegron øgede den gennemsnitligt udtømte mængde pr. vandladning og reducerede hyppigheden af ikke-tømmende kontraktioner uden at påvirke tømningstrykket eller resturinmængden i rottemodeller af blæreoveraktivitet. I en abemodell reducerede mirabegron tømningshyppigheden. Disse resultater indikerer, at mirabegron forbedrer urinakkumuleringsfunktionen ved at stimulere beta 3-adrenoceptorer i blæren.

I fyldningsfasen, hvor der akkumuleres urin i blæren, dominerer den sympatiske nervestimulering. Der frigives noradrenalin fra nerveenderne, hvilket hovedsagelig resulterer i beta-adrenoceptor-aktivering i blæremuskulaturen og dermed relaksation af den glatte blæremuskulatur. I urintømmningsfasen styres blæren hovedsagelig af det parasympatiske nervesystem. Acetylcholin, som frigives fra nerveender i pelvis, stimulerer cholinerge M2- og M3-receptorer, hvilket inducerer blærekontraktion. Aktiveringen af M2's pathway hæmmer også beta 3-adrenoceptor-induceret stigning i cAMP. Beta 3-adrenoceptor-stimulering burde derfor ikke forstyrre tømningprocessen. Dette blev bekræftet hos rotter med partiel ureterobstruktion, hvor mirabegron reducerede hyppigheden af ikke-tømmende kontraktioner uden at påvirke den udtømte mængde pr. vandladning, tømningstrykket eller resturinmængden.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Urodynamik*

Betmiga i doser på 50 mg og 100 mg én gang dagligt i 12 uger hos mænd med nedre urinvejssymptomer (LUTS) og blæreudgangsobstruktion (BOO) udviste ingen virkning på cystometriparametre og var sikkert og veltolereret. Mirabegrons virkning på den maksimale flowhastighed og detrusortrykket ved den maksimale flowhastighed blev vurderet i dette urodynamiske studie, som omfattede 200 mandlige patienter med LUTS og BOO. Administration af mirabegron i doser på 50 mg og 100 mg én gang dagligt i 12 uger havde ingen negativ virkning på den maksimale flowhastighed eller detrusortrykket ved den maksimale flowhastighed. I dette studie med deltagelse af mandlige patienter med LUTS/BOO var den justerede gennemsnitlige ændring fra baseline til behandlingsafslutning (SE) i restmængden efter tømning (ml) 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) for placebo-, mirabegron 50 mg- og mirabegron 100 mg-behandlingsgrupperne.

##### *Virkning på QT-intervallet*

Betmiga i doser på 50 mg eller 100 mg havde ingen virkning på QT-intervallet individuelt korrigeret for hjerterefrekvens (QTcI-intervallet) - hverken ved evaluering baseret på køn eller for den samlede gruppe.



Et grundigt QT (TQT)-studie (n = 164 raske mandlige og n = 153 raske kvindelige frivillige med en gennemsnitsalder på 33 år) evaluerede virkningen af gentaget oral dosering af mirabegron i den indicerede dosis (50 mg én gang dagligt) og to supratherapeutiske doser (100 og 200 mg én gang dagligt) på QTcI-intervallet. Eksponeringen for de supratherapeutiske doser udgør henholdsvis ca. 2,6 og 6,5 gange eksponeringen for den terapeutiske dosis. 400 mg moxifloxacin som enkeltdosis blev anvendt som positiv kontrol. Hvert dosisniveau af mirabegron og moxifloxacin blev evalueret i separate behandlingsarme, som begge omfattede placebokontrol (parallelt overkrydsningsdesign). For mænd såvel som kvinder, som fik administreret mirabegron 50 mg og 100 mg, oversteg den øvre grænse for det ensidede 95 % konfidensinterval ikke 10 msek. på noget tidspunkt for den største tidsmatchede gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i QTcI-intervallet. Hos kvinder, som fik administreret mirabegron 50 mg, var den gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i QTcI-intervallet 3,67 msek. 5 timer efter dosering (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 5,72 msek.). Hos mænd var forskellen 2,89 msek. (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 4,90 msek.). Ved en mirabegron dosis på 200 mg oversteg QTcI-intervallet ikke 10 msek. på noget tidspunkt hos mænd, hvorimod den øvre grænse for det ensidede 95 % konfidensinterval hos kvinder oversteg 10 msek. mellem 0,5 og 6 timer, med en maksimal forskel i forhold til placebo ved 5 timer, hvor den gennemsnitlige virkning var 10,42 msek. (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 13,44 msek.). Resultaterne for QTcF og QTcIf var i overensstemmelse med dem for QTcI.

I dette TQT-studie øgede mirabegron hjertefrekvensen ifølge EKG dosisafhængigt i hele det undersøgte 50 mg til 200 mg-dosisinterval. Den maksimale gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i hjertefrekvens lå fra 6,7 slag pr. minut med mirabegron 50 mg op til 17,3 slag pr. minut med mirabegron 200 mg hos raske forsøgspersoner.

#### *Virkning på hjertefrekvensen og blodtrykket hos patienter med OAB*

Hos OAB-patienter (gennemsnitsalder 59 år) i tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier, som fik Betmiga 50 mg én gang dagligt, blev der på tværs af de tre studier observeret en øget gennemsnitlig forskel i forhold til placebo på ca. 1 slag pr. minut for hjertefrekvensen og ca. 1 mmHg eller derunder for det systoliske blodtryk/diastoliske blodtryk (SBP/DBP). Ændringer i hjertefrekvens og blodtryk er reversible efter seponering af behandlingen.

#### *Virkning på det intraokulære tryk (IOP)*

Mirabegron 100 mg én gang dagligt øgede ikke IOP hos raske forsøgspersoner i løbet af 56 dages behandling. I et fase 1-studie, som vurderede Betmigas virkning på IOP ved anvendelse af Goldmann-appplanationstonometri hos 310 raske forsøgspersoner, var en dosis mirabegron 100 mg noninferiør i forhold til placebo for det primære endepunkt, som var behandlingsforskellen i gennemsnitlig ændring fra baseline frem til dag 56 i det gennemsnitlige IOP hos forsøgspersonerne; den øvre grænse for det to-sidede 95 % KI for behandlingsforskellen mellem mirabegron 100 mg og placebo var 0,3 mmHg.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Betmigas virkning blev evalueret i tre 12-ugers randomiserede dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier til behandling af overaktiv blære med symptomer på imperiøs vandladning og hyppighed med eller uden inkontinens. Studiet inkluderede kvindelige (72 %) og mandlige (28 %) patienter med en gennemsnitsalder på 59 år (interval 18 – 95 år). Studiepopulationen bestod af ca. 48 % patienter, som var naive over for antimuskarin behandling, og ca. 52 % patienter, som tidligere var blevet behandlet med antimuskarine lægemidler. I ét studie fik 495 patienter en aktiv kontrol (tolterodindepotformulering).

De co-primære effektendepunkter var (1) ændring fra baseline til behandlingsafslutning i gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer og (2) ændring fra baseline til behandlingsafslutning i gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer baseret på en 3-dages vandladningsdagbog. Mirabegron resulterede i statistisk signifikant større forbedringer end placebo for både co-primære endepunkter og sekundære endepunkter (se tabel 2 og 3).

**Tabel 2: Co-primære og udvalgte sekundære effektendepunkter ved behandlingsafslutning for poolede studier**

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (co-primært)</b>		
n	878	862
Gennemsnitlig baseline	2,73	2,71
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-1,10	-1,49
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-værdi	--	< 0,001#
<b>Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) (co-primært)</b>		
n	1328	1324
Gennemsnitlig baseline	11,58	11,70
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-1,20	-1,75
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-værdi	--	< 0,001#
<b>Gennemsnitlig udtømt mængde (ml) pr. vandladning (FAS) (sekundært)</b>		
n	1328	1322
Gennemsnitlig baseline	159,2	159,0
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	9,4	21,4
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-værdi	--	< 0,001#
<b>Gennemsnitlig grad af imperiøs vandladning (FAS) (sekundært)</b>		
n	1325	1323
Gennemsnitlig baseline	2,39	2,42
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-0,15	-0,26
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-værdi	--	< 0,001#
<b>Gennemsnitligt antal urge-inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (sekundært)</b>		
n	858	834
Gennemsnitlig baseline	2,42	2,42
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-0,98	-1,38
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-værdi	--	< 0,001#
<b>Gennemsnitligt antal episoder med imperiøs vandladning af grad 3 eller 4 pr. 24 timer (FAS) (sekundært)</b>		
n	1324	1320
Gennemsnitlig baseline	5,61	5,80
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-1,29	-1,93
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-værdi	--	< 0,001#
<b>Tilfredshed med behandlingen – visuel analog skala (FAS) (sekundært)</b>		
n	1195	1189
Gennemsnitlig baseline	4,87	4,82
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	1,25	2,01
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo† (95 % KI)	--	0,76 (0,52, 1,01)

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
placebo† (95 % KI)		
p-værdi	--	< 0,001*

De poolede studier bestod af studierne 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

† Mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline, køn og studie.

\* Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet uden multiplicitetsjustering.

# Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblind forsøgsmedicin, og som havde en vandladningsmåling i baseline-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter baseline-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i baseline-dagbogen.

KI: Konfidensinterval

**Tabel 3: Co-primære og udvalgte sekundære effektendepunkter ved behandlingsafslutning for studierne 046, 047 og 074**

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (co-primært)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Gennemsnitlig baseline	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % konfidens-interval	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-værdi	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) (co-primært)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Gennemsnitlig baseline	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % konfidens-interval	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-værdi	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Gennemsnitlig udtømt mængde (ml) pr. vandladning (FAS) (sekundært)</b>							

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
n	480	472	475	433	424	415	426
Gennemsnitlig baseline	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % konfidens-interval	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-værdi	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
<b>Gennemsnitlig grad af imperiøs vandladning (FAS) (sekundært)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Gennemsnitlig baseline	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % konfidens-interval	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-værdi	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
<b>Gennemsnitligt antal urge-inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (sekundært)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Gennemsnitlig baseline	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % konfidens-interval	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-værdi	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
<b>Gennemsnitligt antal episoder med imperiøs vandladning af grad 3 eller 4 pr. 24 timer (FAS) (sekundært)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Gennemsnitlig baseline	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Gennemsnitlig	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
forskel i forhold til placebo†							
95 % konfidens-interval	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-værdi	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Tilfredshed med behandlingen – visuel analog skala (FAS) (sekundært)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gennemsnitlig baseline	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % konfidens-interval	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-værdi	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	<0,001*

† Mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline, køn og geografisk region.

\* Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet uden multiplicitetsjustering.

# Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

‡ Ikke statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblind forsøgsmedicin, og som havde en vandladningsmåling i baseline-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter baseline-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i baseline-dagbogen.

Betmiga 50 mg én gang dagligt var effektivt på tidspunktet for første måling, uge 4, og virkningen blev opretholdt i hele 12-ugers behandlingsperioden. Et randomiseret aktivt kontrolleret langtidsstudie påviste, at virkningen blev opretholdt under hele forløbet af en 1-års behandlingsperiode.

#### *Subjektiv forbedring i målinger af helbredsrelateret livskvalitet*

I de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier resulterede behandling af symptomerne på OAB med mirabegron én gang dagligt i en statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo for følgende mål for helbredsrelateret livskvalitet: tilfredshed med behandlingen og symptomgener.

#### *Virkning hos patienter med eller uden tidligere antimuskarin OAB-behandling*

Der blev påvist virkning hos patienter med og uden tidligere antimuskarin OAB-behandling.

Mirabegron udviste desuden virkning hos patienter, der tidligere havde fået seponeret antimuskarin OAB-behandling som følge af utilstrækkelig virkning (se tabel 4).

**Tabel 4: Co-primære effektendepunkter for patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling**

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
<b>Patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling</b>					
<b>Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Gennemsnitlig baseline	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % konfidensinterval	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
<b>Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Gennemsnitlig baseline	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % konfidensinterval	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
<b>Patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling, hvis behandling blev seponeret som følge af utilstrækkelig virkning</b>					
<b>Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Gennemsnitlig baseline	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % konfidensinterval	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
<b>Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Gennemsnitlig baseline	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Gennemsnitlig ændring fra baseline†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % konfidensinterval	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

De poolede studier bestod af studierne 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

† Mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline, køn, studie, undergruppe og undergruppe baseret på behandlingsinteraktion for de poolede studier og mindste kvadraters gennemsnit justeret for baseline, køn, geografisk region, undergruppe og undergruppe baseret på behandlingsinteraktion for studie 046.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblind forsøgsmedicin, og som havde en vandladningsmåling i baseline-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter baseline-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i baseline-dagbogen.

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Betmiga i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population vedrørende "Behandling af idiopatisk overaktiv blære" og "Behandling af neurogen detrusor-overaktivitet" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Efter oral administration af mirabegron hos raske frivillige absorberes mirabegron til opnåelse af maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) i løbet af mellem 3 og 4 timer. Den absolutte biotilgængelighed steg fra 29 % ved en dosis på 25 mg til 35 % ved en dosis på 50 mg. De gennemsnitlige  $C_{max}$ - og AUC-værdier steg mere end dosisproportionalt i dosisintervallet. I den samlede population af mænd og kvinder øgede en fordobling af dosis fra 50 mg til 100 mg mirabegron  $C_{max}$  og  $AUC_{tau}$  med en faktor på henholdsvis ca. 2,9 og 2,6, mens en firedobling af dosis fra 50 mg til 200 mg mirabegron øgede  $C_{max}$  og  $AUC_{tau}$  med en faktor på ca. 8,4 og 6,5. Steady state-koncentrationer opnås inden for 7 dage med dosering af mirabegron én gang dagligt. Efter administration én gang dagligt er plasmaeksposeringen for mirabegron ved steady state ca. dobbelt så høj som efter en enkelt dosis.

### Virkingen af mad på absorption

Administration af en 50 mg tablet samtidig med et måltid med højt fedtindhold reducerede mirabegrons  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis 45 % og 17 %. Et måltid med lavt fedtindhold reducerede mirabegrons  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis 75 % og 51 %. I fase 3-studierne blev mirabegron administreret med eller uden mad og udviste både sikkerhed og virkning. Mirabegron kan derfor tages med eller uden mad i den anbefalede dosis.

### Fordeling

Mirabegron distribueres i udstrakt grad. Distributionsvolumenet ved steady state ( $V_{ss}$ ) er ca. 1670 l. Mirabegron bindes (ca. 71 %) til humane plasmaproteiner og udviser moderat affinitet for albumin og surt alfa-1-glycoprotein. Mirabegron distribueres til erythrocytterne. *In vitro*-erythrocytkoncentrationerne af  $^{14}C$ -mirabegron var ca. dobbelt så høje som i plasma.

### Biotransformation

Mirabegron metaboliseres via flere pathways, som involverer dealkylering, oxidation, (direkte) glucuronidering og amidhydrolyse. Mirabegron er den væsentligste cirkulerende komponent efter en enkelt dosis af  $^{14}C$ -mirabegron. Der blev observeret to væsentlige metabolitter i human plasma; begge er fase 2-glucuronider, som udgør 16 % og 11 % af den samlede eksponering. Disse metabolitter er ikke farmakologisk aktive.

Ud fra *in vitro*-studier er det usandsynligt, at mirabegron hæmmer metabolismen af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af følgende cytochrom P450-enzym: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1, eftersom mirabegron ikke hæmmede aktiviteten af disse enzymer ved klinisk relevante koncentrationer. Mirabegron inducerede hverken CYP1A2 eller CYP3A. Mirabegron forventes ikke at forårsage klinisk relevant hæmning af OCT-medieret lægemiddeltransport.

Selvom *in vitro*-studier indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 har en rolle i den oxidative metabolisme af mirabegron, indikerer *in vivo*-resultater, at disse isozymer har begrænset betydning i den samlede elimination. *In vitro*- og *ex vivo*-studier har påvist, at der foruden CYP3A4 og CYP2D6 er involvering af butyrylcholinesterase, UGT og muligvis alkoholdehydrogenase (ADH) i metabolismen af mirabegron.

#### *CYP2D6-polymorfisme*

Hos raske forsøgspersoner, som har genotypisk ringe metabolisme af CYP2D6-substrater (anvendt som surrogat for CYP2D6-hæmning), var de gennemsnitlige  $C_{max}$ - og  $AUC_{inf}$ -værdier ved en enkelt dosering af 160 mg af en mirabegronformulering 14 % og 19 % højere end hos personer med omfattende metabolisme, hvilket indikerer, at genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal indflydelse på den gennemsnitlige plasmaeksposering for mirabegron. Interaktion af mirabegron med en kendt CYP2D6-hæmmer forventes ikke og blev ikke undersøgt. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved administration sammen med CYP2D6-hæmmere eller hos patienter med ringe CYP2D6-metabolisme.

#### Elimination

Kroppens totale plasmaclearance ( $CL_{tot}$ ) er ca. 57 l/t. Den terminale eliminationshalveringstid ( $t_{1/2}$ ) er ca. 50 timer. Den renale clearance ( $CL_R$ ) er ca. 13 l/t., hvilket svarer til næsten 25 % af  $CL_{tot}$ . Den renale elimination af mirabegron sker primært via aktiv tubulær sekretion sammen med glomerulær filtrering. Urinudskillelsen af uomdannet mirabegron er dosisafhængig og varierer fra ca. 6,0 % efter en daglig dosis på 25 mg til 12,2 % efter en daglig dosis på 100 mg. Efter administration af 160 mg  $^{14}C$ -mirabegron til raske frivillige blev ca. 55 % af det radioaktivt mærkede stof genfundet i urinen og 34 % i fæces. Uomdannet mirabegron udgjorde 45 % af radioaktiviteten i urinen, hvilket indikerer tilstedeværelse af metabolitter. Uomdannet mirabegron udgjorde størstedelen af radioaktiviteten i fæces.

#### Alder

$C_{max}$  og AUC for mirabegron og metabolitter deraf efter flere orale doser hos ældre frivillige ( $\geq 65$  år) svarede til dem hos yngre frivillige (18–45 år).

#### Køn

$C_{max}$  og AUC er ca. 40 % til 50 % højere hos kvinder end hos mænd. Kønsforskelle i  $C_{max}$  og AUC tilskrives forskelle i kropsvægt og biotilgængelighed.

#### Race

Mirabegrons farmakokinetik er race-uafhængig.

#### Nedsat nyrefunktion

Efter administration af 100 mg Betmiga som enkeltdosis hos frivillige med mildt nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 60 til 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) steg de gennemsnitlige  $C_{max}$ - og AUC-værdier for mirabegron med 6 % og 31 % i forhold til værdierne for frivillige med normal nyrefunktion. Hos frivillige med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 30 til 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) steg  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis 23 % og 66 %. Hos frivillige med svært nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) var de gennemsnitlige  $C_{max}$ - og AUC-værdier henholdsvis 92 % og 118 % højere. Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller patienter med behov for hæmodialyse).



## Nedsat leverfunktion

Efter administration af 100 mg Betmiga som enkeltdosis hos frivillige med mildt nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) steg de gennemsnitlige  $C_{\max}$ - og AUC-værdier for mirabegron med 9 % og 19 % i forhold til værdierne for frivillige med normal leverfunktion. Hos frivillige med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) var de gennemsnitlige  $C_{\max}$ - og AUC-værdier henholdsvis 175 % og 65 % højere. Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske studier har identificeret målorganer for toksicitet, som er i overensstemmelse med kliniske observationer. Der blev set forbigående stigninger i leverenzymet og hepatocytforandringer (nekrose og reduktion i glycogenpartikler) hos rotter. Der blev observeret øget hjertefrekvens hos rotter, kaniner, hunde og aber. Genotoksicitets- og karcinogenicitetsstudier har ikke påvist genotoksisk eller karcinogent potentiale *in vivo*.

Der blev ikke observeret virkning på fertilitet ved subletale doser (den ækvivalente humane dosis var 19 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD)). De væsentligste fund i embryoføtale udviklingsstudier hos kaniner omfattede misdannelser i hjertet (dilateret aorta, kardiomegali) ved systemiske eksponeringer, der var 36 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD. Der blev desuden observeret misdannelser i lungerne (fraværende accessorisk lungelap) og øget tab efter implantation hos kanin ved systemiske eksponeringer, som var 14 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD, mens der hos rotte blev bemærket reversibel virkning på ossifikation (bølgede ribben, forsinket ossifikation, reduceret antal ossificerede sternbrae, metacarpal eller metatarsi) ved systemiske eksponeringer, der var 22 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD. Den observerede embryoføtale toksicitet forekom ved doser associeret med maternal toksicitet. Det blev påvist, at de hos kanin observerede kardiovaskulære misdannelser medieres via aktivering af beta 1-adrenoceptoren.

Farmakokinetiske studier udført med radioaktivt mærket mirabegron har påvist, at stamforbindelsen og/eller metabolitter deraf udskilles i rottemælk i niveauer, der var ca. 1,7 gange højere end plasmaniveauerne 4 timer efter administration (se pkt. 4.6).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Kernetablet

Macrogol 8.000 and 2.000.000  
Hydroxypropylcellulose  
Butylhydroxytoluen  
Magnesiumstearat

#### Filmovertæk

##### Betmiga 25 mg depottabletter

Hypromellose 2910, 6 mPa.s  
Macrogol 8.000  
Jernoxid, gult (E172)  
Jernoxid, rødt (E172)

##### Betmiga 50 mg depottabletter

Hypromellose 2910, 6 mPa.s  
Macrogol 8.000

Jernoxid, gult (E172)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

Opbevaringstid efter første åbning af glasset: 6 måneder

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/aluminium-blistre i pakninger med 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 tabletter. HDPE-glas med børnesikrede polypropylenlåg (PP) og tørremiddel i form af silicagel, som indeholder 90 tabletter. Hver pakning indeholder ét glas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/809/001 - 018

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2012

Dato for seneste fornyelse: 18. september 2017

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAKNING TIL BLISTRE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 25 mg depottabletter  
mirabegron

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 25 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter  
20 depottabletter  
30 depottabletter  
50 depottabletter  
60 depottabletter  
90 depottabletter  
100 depottabletter  
200 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletten synkes hel. Må ikke knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

betmiga 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:



SN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAKNING TIL BLISTRE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 50 mg depottabletter  
mirabegron

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 depottabletter  
20 depottabletter  
30 depottabletter  
50 depottabletter  
60 depottabletter  
90 depottabletter  
100 depottabletter  
200 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletten synkes hel. Må ikke knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

betmiga 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 25 mg depottabletter  
mirabegron

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 50 mg depottabletter  
mirabegron

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. UDLØBSDATO**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAKNING TIL GLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 25 mg depottabletter  
mirabegron

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 25 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletten synkes hel. Må ikke knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Anvendes inden for 6 måneder efter åbning af glasset

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/809/007

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

betmiga 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**PAKNING TIL GLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 50 mg depottabletter  
mirabegron

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletten synkes hel. Må ikke knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Anvendes inden for 6 måneder efter åbning af glasset

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/809/014

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

betmiga 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**GLASETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 25 mg depottabletter  
mirabegron

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 25 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletten synkes hel. Må ikke knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Anvendes inden for 6 måneder efter åbning af glasset

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/809/007

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**GLASETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 50 mg depottabletter  
mirabegron

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 50 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 depottabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tabletten synkes hel. Må ikke knuses.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP:  
Anvendes inden for 6 måneder efter åbning af glasset

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/12/809/014

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot:

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

**Betmiga 25 mg depottabletter**  
**Betmiga 50 mg depottabletter**  
mirabegron

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Betmiga
3. Sådan skal du tage Betmiga
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

Betmiga indeholder det aktive stof mirabegron. Det virker afslappende på blæremuskulaturen (er en såkaldt beta 3-adrenoceptoragonist), som nedsætter aktiviteten i en overaktiv blære og behandler de dermed forbundne symptomer.

Betmiga anvendes til behandling af symptomerne på en overaktiv blære hos voksne

- med pludselig vandladningstrang (såkaldt imperiøs vandladning)
- med vandladningstrang oftere end normalt (såkaldt øget vandladningshyppighed)
- med manglende evne til at styre vandladningen (såkaldt urge-inkontinens)

### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Betmiga**

#### **Tag ikke Betmiga**

- hvis du er allergisk over for mirabegron eller et af de øvrige indholdsstoffer i Betmiga (angivet i punkt 6).
- hvis du har meget højt ukontrolleret blodtryk.

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Betmiga

- hvis du har problemer med at tømme din blære eller har en svag urinstråle eller hvis du er i behandling med andre lægemidler for overaktiv blære så som antikolinerge lægemidler.
- hvis du har nyre- eller leverproblemer. Din læge kan være nødt til at reducere din dosis eller kan fortælle dig, at du ikke må tage Betmiga, især hvis du tager anden medicin, som f.eks. itraconazol, ketoconazol (svampeinfektioner), ritonavir (HIV) og clarithromycin (bakterielle infektioner). Fortæl din læge, hvilken anden medicin, du tager.



- hvis du har en EKG (hjerterkurve)-uregelmæssighed kendt som QT-forlængelse, eller hvis du tager medicin, der vides at bevirke dette, såsom.
  - o medicin, som anvendes mod unormal hjerterytme, som f.eks. quinidin, sotalol, procainamid, ibutilid, flecainid, dofetilid og amiodaron;
  - o medicin som anvendes mod høfeber;
  - o antipsykotika (lægemidler mod psykisk sygdom), som f.eks. thioridazin, mesoridazin, haloperidol og chlorpromazin;
  - o medicin, som anvendes mod infektion, som f.eks. pentamidin, moxifloxacin, erythromycin og clarithromycin.

Mirabegron kan få dit blodtryk til at stige eller forværre dit blodtryk, hvis du tidligere har haft højt blodtryk. Det anbefales, at din læge kontrollerer dit blodtryk, når du tager Mirabegron.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år, da Betmigas sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Betmiga**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Betmiga kan påvirke andre lægemidlers virkemåde, og andre lægemidler kan påvirke dette lægemiddels virkemåde.

- Fortæl altid lægen, hvis du bruger thioridazin (et lægemiddel mod psykisk sygdom), propafenon eller flecainid (lægemidler mod unormal hjerterytme), imipramin eller desipramin (lægemidler mod depression). Lægen kan være nødt til at justere dosis af disse specifikke lægemidler.
- Fortæl altid lægen, hvis du bruger digoxin (et lægemiddel mod hjertesvigt eller unormal hjerterytme). Lægen måler koncentrationen af dette lægemiddel i blodet. Hvis koncentrationen i blodet er uden for det ønskede interval, kan lægen justere digoxindosis.
- Fortæl altid lægen, hvis du bruger dabigatran-etexilat (et lægemiddel som anvendes til at mindske risikoen for at få en blodprop i hjernen eller andre steder i kroppen hos voksne patienter, der har en unormal hjerterytme (atrieflimren) med andre risikofaktorer). Lægen kan være nødt til at justere dosis af dette lægemiddel.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, må du ikke tage Betmiga.

Hvis du ammer, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Det er sandsynligt, at dette lægemiddel udskilles i modermælk. Du og din læge skal beslutte, om du skal tage Betmiga eller amme. Du må ikke gøre begge dele.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Der er ingen oplysninger, der tyder på, at dette lægemiddel påvirker din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **3. Sådan skal du tage Betmiga**

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er én 50 mg tablet gennem munden én gang dagligt. Hvis du har nyre- eller leverproblemer, kan lægen være nødt til at reducere din dosis til én 25 mg tablet én gang dagligt. Du

skal tage dette lægemiddel med væske og synke tabletten hel. Tabletten må ikke knuses eller tygges. Betmiga kan tages med eller uden mad.

#### **Hvis du har taget for meget Betmiga**

Hvis du har taget flere tabletter, end du er blevet bedt om at tage, eller hvis en anden er kommet til at tage dine tabletter, skal du straks kontakte din læge, apoteket eller en skadestue.

Symptomer på overdosering kan omfatte kraftig hjertebanken, øget puls eller øget blodtryk.

#### **Hvis du har glemt at tage Betmiga**

Hvis du har glemt at tage din medicin, skal du tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om det. Hvis der er mindre end 6 timer til din næste planlagte dosis, skal du springe den glemte dosis over og fortsætte med at tage din medicin på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du har glemt flere doser, skal du fortælle det til din læge og følge de råd, du får.

#### **Hvis du holder op med at tage Betmiga**

Stand ikke behandlingen med Betmiga før tid, hvis du ikke straks oplever en virkning. Din blære kan have brug for tilvænningstid. Du skal fortsætte med at tage dine tabletter. Hold ikke op med at tage dem ved bedring af din blæresygdom. Standsning af behandlingen kan resultere i tilbagevenden af symptomer på overaktiv blære.

Hold ikke op med at tage Betmiga uden først at tale med lægen, da dine symptomer på overaktiv blære kan vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mest alvorlige bivirkninger kan omfatte uregelmæssig puls (atrieflimren). Dette er en ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), men opstår denne bivirkning, skal du straks stoppe med at tage lægemidlet og med det samme kontakte lægen.

Hvis du oplever hovedpine, især pludselig, migræne-lignende (dunkende) hovedpine, så kontakt din læge. Dette kan være symptomer på stærkt forhøjet blodtryk.

Andre bivirkninger omfatter:

#### **Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- Øget puls (takykardi)
- Infektion i de urinledende strukturer (urinvejsinfektioner)
- Kvalme
- Obstipation
- Hovedpine
- Diarré
- Svimmelhed

#### **Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)**

- Blæreinfektion (cystitis)

- Du mærker dine hjerteslag (palpitationer)
- Skedeinfektion
- Fordøjelsesproblemer (dyspepsi)
- Maveinfektion (gastritis)
- Hævede led
- Kløe i de ydre kvindelige kønsorganer eller skeden (vulvovaginal pruritis)
- Øget blodtryk
- Stigning i niveauerne af leverenzymmer (GGT, ASAT og ALAT)
- Kløe, udslæt eller nældefeber (urticaria, udslæt, makuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritus)

#### **Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)**

- Hævet øjenlåg (øjenlågsødem)
- Hævet læbe (læbeødem)
- Hævelse af hudens dybere lag forårsaget af væskeophobning, hvilket kan påvirke alle dele af kroppen, herunder ansigt, tunge eller svælg, og kan forårsage åndedrætsbesvær (angioødem)
- Små violette pletter på huden (purpura)
- Betændelse i små blodkar, som hovedsagelig forekommer i huden (leukocytoklastisk vasculitis)
- Manglende evne til at tømme blære helt (urinretention)

#### **Meget sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)**

- Hypertensiv krise

#### **Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)**

- Søvnløshed
- Forvirring

Betniga kan forøge din risiko for at ikke at kunne tømme blæren, hvis du har blæreudgangsobstruktion eller tager andre lægemidler til behandling af overaktiv blære. Fortæl straks lægen, hvis du ikke kan tømme din blære.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen, blisteren eller glasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Efter første åbning af glasset kan tabletterne opbevares i 6 måneder.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Betmiga indeholder:

- Det aktive stof er mirabegron.  
Betmiga 25 mg filmovertrukne depottabletter  
Hver tablet indeholder 25 mg mirabegron.  
Betmiga 50 mg filmovertrukne depottabletter  
Hver tablet indeholder 50 mg mirabegron.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletterne: Macrogoler, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluen, magnesiumstearat  
Filmovertræk: Hypromellose, macrogol, jernoxidgult (E 172), jernoxidrødt (E 172) (kun 25 mg tablet).

### Udseende og pakningsstørrelser

Betmiga 25 mg filmovertrukne depottabletter er ovale, brune filmovertrukne tabletter præget med firmalogo og "325" på samme side.

Betmiga 50 mg filmovertrukne depottabletter er ovale, gule filmovertrukne tabletter præget med firmalogo og "355" på samme side.

Betmiga fås i aluminium/aluminium-blister i pakninger med 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 tabletter og i højdensitetspolyethylen (HDPE)-glas med silica gel tørremiddel og børnesikrede låg, som indeholder 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land. Glasset er ikke nødvendigvis markedsført i dit land.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Biocodex UAB  
Tel.: +370 37 408 681

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

#### **Malta**

E.J. Busuttill Ltd.  
Tel: +356 21447184

**Deutschland**

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

**Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel: +372 6 056 014

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIATel: +371 67 619365

**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 4401320

**România**

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

**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

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Tel: +44 (0)203 379 8700

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {DD/MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu/hjemmeside>.

**BILAG IV**

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF  
BETINGELSERNE  
FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for mirabegron er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har kumulativt gennemgået tilfældene af konfusion ved brug af HLT Delirium (herunder konfusion). Ud af de 138 tilfælde, der blev identificeret, blev ingen anset som indeks-tilfælde af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og kun 55 tilfælde blev klassificeret som informative. Ud af disse informative tilfælde blev kun 14 tilfælde beskrevet detaljeret, da de betragtes som informative positive tilfælde. Ud af disse tilfælde begyndte 9 patienter at få symptomer på konfusion i løbet af en uge efter initiering af mirabegron, og alle havde positiv dechallenge. De forsvandt igen kort tid efter seponering af mirabegron. Der var også et tilfælde med bekræftet positiv rechallenge af symptomer efter initiering af mirabegron tre gange. Derudover er der blandt de tilfælde, som indehaveren af markedsføringstilladelsen betragter som informative konfunderede tilfælde, også et tilfælde af forværret konfusion 2 dage efter initiering af mirabegron, og i en anamnese opstod en lignende episode 2 måneder før rapporten efter initiering af mirabegron.

Kumulativt og ifølge oversigterne var konfusionstilstanden den hyppigst rapporterede alvorlige psykiatriske lidelse (37 alvorlige rapporter, hvoraf 18,5 % af den alvorlige psykiatriske lidelse).

Til trods for at de fleste af patienterne havde præ-eksisterende sygdomme eller samtidig tog medicin, der kan forårsage konfusion, er der nogle tilfælde med kun kort tid til symptomudbrud og en positiv dechallenge samt to tilfælde med positiv rechallenge (et bekræftet og det andet mistænkt). De fleste patienter er ældre patienter ifølge oplysningerne inkluderet i EVDA'erne, men der er også yngre patienter. Derudover er brugen af mirabegron hos ældre patienter høj i henhold til data fra eksponering efter markedsføring, som fremgår af PSUR.

Derfor bør konfusionsstatus efter gennemgang af alle data være inkluderet i pkt. 4.8 i produktresuméet med frekvensen ikke kendt.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for mirabegron er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder mirabegron, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.