

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Betmiga 50 mg Retardtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Ovale, braune Tablette, geprägt mit Firmenlogo und „325“ auf einer Seite.

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Ovale, gelbe Tablette, geprägt mit Firmenlogo und „355“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, *overactive bladder*) auftreten können.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

*Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)*  
Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion*

Betmiga wurde nicht an Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtige Patienten) oder mit einer starken Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die folgende Tabelle enthält die empfohlenen Tagesdosen für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion in Abhängigkeit davon, ob gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden oder nicht (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

**Tabelle 1: Empfohlene Tagesdosen für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion in Abhängigkeit davon, ob gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden oder nicht**

		Starke CYP3A-Inhibitoren <sup>(3)</sup>	
		Ohne Inhibitoren	Mit Inhibitoren
Einschränkung der Nierenfunktion <sup>(1)</sup>	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	50 mg	25 mg
	Stark	25 mg	Nicht empfohlen
Einschränkung der Leberfunktion <sup>(2)</sup>	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	25 mg	Nicht empfohlen

1. Leicht: GFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; mäßig: GFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; stark: GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B.
3. Zu starken CYP3A-Inhibitoren siehe Abschnitt 4.5.

#### *Geschlecht*

Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung notwendig.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirabegron bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Die Tablette wird mit Flüssigkeit im Ganzen eingenommen; sie darf nicht zerkaut, geteilt oder zerstoßen werden. Sie kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere, nicht ausreichend eingestellte Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck  $\geq 180$  mmHg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 110$  mmHg

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtige Patienten) untersucht. Daher wird die Einnahme in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie (siehe Abschnitt 5.2) wird in dieser Population eine Dosisreduktion auf 25 mg empfohlen. Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Dieses Arzneimittel wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion

(Child-Pugh-Klasse B) empfohlen, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

### Hypertonie

Mirabegron kann den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung mit Mirabegron gemessen werden, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 (systolischer Blutdruck  $\geq 160$  mmHg oder diastolischer Blutdruck  $\geq 100$  mmHg) vor.

### Patienten mit kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung

Betmiga zeigte in therapeutischen Dosen keine klinisch relevante QT-Verlängerungen in klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1). Da jedoch keine Patienten mit anamnestisch bekannter QT-Verlängerung oder unter Einnahme von bekanntermaßen das QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln in diese Studien einbezogen waren, sind die Wirkungen von Mirabegron bei diesen Patienten nicht bekannt. Bei der Verschreibung von Mirabegron bei diesen Patienten sollte man Vorsicht walten lassen.

### Patienten mit Blasenausgangsobstruktion und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer OAB einnehmen

Nach Markteinführung wurden Fälle von Harnverhalt unter der Behandlung mit Mirabegron bei Patienten mit einer Blasenausgangsobstruktion (BOO) und bei Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer OAB erhielten, berichtet. Eine kontrollierte klinische Studie zur Verträglichkeit bei Patienten mit BOO zeigte kein erhöhtes Risiko eines Harnverhalts bei Patienten, die mit Betmiga behandelt wurden; dennoch sollte Betmiga bei Patienten mit klinisch signifikanter BOO mit Vorsicht angewendet werden. Betmiga sollte auch bei Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung der OAB einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *In-vitro-Daten*

Mirabegron wird auf zahlreichen Wegen transportiert und metabolisiert. Es ist ein Substrat von Cytochrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, Butyrylcholinesterase, Uridin-Diphospho-Glucuronosyltransferasen (UGT), Efflux-Transporter P-Glykoprotein (P-gp) und Influx-Transporter für organische Kationen (OCT) OCT1, OCT2 und OCT3. Studien zu Mirabegron an menschlichen Lebermikrosomen und rekombinanten humanen CYP-Enzymen zeigten, dass Mirabegron ein mäßiger und zeitabhängiger Inhibitor von CYP2D6 und ein schwacher Inhibitor von CYP3A ist. Mirabegron hemmte in hohen Konzentrationen den über P-gp-vermittelten Arzneimittel-Transport.

### *In-vivo-Daten*

#### *Arzneimittelwechselwirkungen*

Der Einfluss gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Mirabegron und der Einfluss von Mirabegron auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel wurden in Studien mit einmaliger und mehrmaliger Anwendung untersucht. Die meisten Arzneimittelwechselwirkungen wurden mit einer Dosis von 100 mg Mirabegron in Form von Tabletten mit kontrollierter Wirkstoffresorption (OCAS, *oral controlled absorption system*) untersucht. In Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und Metoprolol oder Metformin wurde 160 mg schnell freisetzendes Mirabegron eingesetzt.

Klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Mirabegron und Arzneimitteln, die für eines der CYP-Isoenzyme oder einen der Transporter hemmen, induzieren oder Substrat sind, werden mit Ausnahme eines hemmenden Effekts von Mirabegron auf den Metabolismus von CYP2D6-Substraten nicht erwartet.

### *Einfluss von Enzyminhibitoren*

Bei gesunden Probanden war die Mirabegron-Exposition (AUC) in Gegenwart des starken CYP3A/P-gp-Inhibitors Ketoconazol um den Faktor 1,8 erhöht. Bei Kombination von Betmiga mit Inhibitoren von CYP3A und/oder P-gp ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings beträgt die empfohlene Dosis 25 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren wie Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir oder Clarithromycin erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Betmiga wird bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder solchen mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *Einfluss von Enzyminduktoren*

Induktoren von CYP3A oder P-gp verringern die Plasmakonzentrationen von Mirabegron. Bei Anwendung mit therapeutischen Dosen von Rifampicin oder anderen CYP3A- oder P-gp-Induktoren ist keine Anpassung der Mirabegron-Dosis erforderlich.

### *CYP2D6-Polymorphismus*

Der genetische CYP2D6-Polymorphismus hat minimale Auswirkungen auf die mittlere Mirabegron-Plasmaexposition (siehe Abschnitt 5.2). Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und bekannten CYP2D6-Inhibitoren werden nicht erwartet und wurden nicht untersucht. Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren oder bei Gabe an Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Einfluss von Mirabegron auf CYP2D6-Substrate*

Bei gesunden Probanden ist das hemmende Potential von Mirabegron auf CYP2D6 mäßig ausgeprägt und die CYP2D6-Aktivität erholt sich innerhalb von 15 Tagen nach Absetzen von Mirabegron. Die mehrmalige einmal tägliche Anwendung von schnell freisetzendem Mirabegron bewirkte nach einer Einzeldosis Metoprolol einen Anstieg der C<sub>max</sub> von Metoprolol um 90 % und der AUC um 229 % und nach einer Einzeldosis Desipramin einen Anstieg der C<sub>max</sub> von Desipramin um 79 % und der AUC um 241 %.

Vorsicht ist geboten, wenn Mirabegron gemeinsam mit Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite verabreicht wird, die in relevantem Maße durch CYP2D6 metabolisiert werden, wie Thioridazin, Typ-1C-Antiarrhythmika (z. B. Flecainid, Propafenon) und trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Desipramin). Ebenso ist Vorsicht geboten bei gemeinsamer Anwendung von Mirabegron mit CYP2D6-Substraten, bei denen eine individuelle Dosiseinstellung erfolgt.

### *Einfluss von Mirabegron auf Transporter*

Mirabegron ist ein schwacher P-gp-Inhibitor. Bei gesunden Probanden erhöhte Mirabegron die C<sub>max</sub> und AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 29 % bzw. 27 %. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Betmiga und Digoxin beginnen, sollte initial die niedrigste Digoxin-Dosis verordnet werden. Anschließend müssen die Digoxin-Serumkonzentrationen bestimmt werden, die dann die Grundlage für die Aufdosierung der Digoxin-Dosis bis zur gewünschten klinischen Wirkung bilden. Bei Kombination von Betmiga mit sensitiven P-gp-Substraten wie z. B. Dabigatran muss die potentielle Hemmung von P-gp durch Mirabegron berücksichtigt werden.

### *Sonstige Wechselwirkungen*

Bei gemeinsamer Anwendung von Mirabegron mit therapeutischen Dosen von Solifenacin, Tamsulosin, Warfarin, Metformin oder einem kombinierten oralen Kontrazeptivum aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen.

Ein Anstieg der Mirabegron-Exposition aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen kann mit einem Anstieg der Herzfrequenz verbunden sein.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird die Anwendung von Betmiga nicht empfohlen.

##### Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Datenmengen zur Anwendung von Betmiga bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung dieses Arzneimittels wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

##### Stillzeit

Mirabegron wird bei Nagern in die Milch ausgeschieden, so dass zu erwarten ist, dass es beim Menschen in der Muttermilch auftritt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden keine Studien zum Einfluss von Mirabegron auf die Milchproduktion beim Menschen, zum Auftreten in der menschlichen Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling durchgeführt.

Betmiga soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

##### Fertilität

Mirabegron hatte bei Tieren keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Die Auswirkungen von Mirabegron auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Betmiga hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Betmiga wurde bei 8.433 Patienten mit OAB untersucht, von denen 5.648 im Rahmen des klinischen Studienprogramms Phase II/III mindestens eine Dosis Mirabegron erhielten und 622 Patienten für mindestens 1 Jahr (365 Tage) mit Betmiga behandelt wurden. In den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien schlossen 88 % der Patienten die Behandlung mit diesem Arzneimittel ab und 4 % brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die im Rahmen der drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei mit Betmiga 50 mg behandelten Patienten häufig genannt wurden, waren Tachykardie und Harnwegsinfektionen. Die Tachykardie-Inzidenz betrug unter Betmiga 50 mg 1,2 %. Eine Tachykardie führte bei 0,1 % der mit Betmiga 50 mg behandelten Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen betrug unter Betmiga 50 mg 2,9 %. Harnwegsinfektionen waren bei keinem der mit Betmiga 50 mg behandelten Patienten ein Grund für einen Behandlungsabbruch. Schwerwiegende Nebenwirkungen umfassten Vorhofflimmern (0,2 %).

Die in der 1-jährigen (Langzeit-)Studie mit aktiver Kontrolle (Muskarin-Antagonist) beobachteten Nebenwirkungen waren in Art und Schweregrad mit denen der drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien vergleichbar.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle enthält die Nebenwirkungen, die in den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien unter Mirabegron beobachtet wurden.

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

<b>MedDRA-Systemorgan-klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Scheideninfektion Zystitis			
Psychiatrische Erkrankungen					Schlaflosigkeit* Verwirrheitszustand*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen* Schwindel*				
Augenerkrankungen			Augenlidödem		
Herzkrankungen	Tachykardie	Palpitation Vorhofflimmern			
Gefäßkrankungen				hypertensive Krise*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit* Obstipation* Durchfall*	Dyspepsie Gastritis	Lippenödem		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria Ausschlag makulöser Ausschlag papulöser Ausschlag Pruritus	Leukozytoklastische Vaskulitis Purpura Angioödem*		
Skelettmuskulatur- und Bindegewebskrankungen		Gelenkschwellung			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt*		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus			

Untersuchungen		Blutdruck erhöht GGT erhöht AST erhöht ALT erhöht			
----------------	--	--	--	--	--

\* nach Markteinführung beobachtet

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Mirabegron wurde gesunden Probanden in Einzeldosen von bis zu 400 mg verabreicht. Unter dieser Dosis beschriebene unerwünschte Ereignisse umfassten Palpitationen (1 von 6 Probanden) und eine beschleunigte Herzfrequenz von mehr als 100 Schlägen pro Minute (3 von 6 Probanden). Nach mehrmaliger Anwendung von Mirabegron in Dosen von bis zu 300 mg pro Tag für 10 Tage wurden bei gesunden Probanden eine beschleunigte Herzfrequenz und ein erhöhter systolischer Blutdruck beobachtet.

Eine Überdosierung sollte symptomatisch und supportiv behandelt werden. Im Fall einer Überdosierung wird eine Überwachung von Herzfrequenz, Blutdruck und EKG empfohlen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Urologische Spasmolytika, ATC-Code: G04BD12.

#### Wirkmechanismus

Mirabegron ist ein starker und selektiver Beta-3-Adrenozeptoragonist. Mirabegron bewirkte bei Ratten und an isoliertem menschlichen Gewebe eine Entspannung der glatten Harnblasenmuskulatur, erhöhte Konzentrationen an zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) im Harnblasengewebe der Ratte und zeigte eine harnblasenentspannende Wirkung in Harnblasen-Funktionsmodellen an der Ratte. Mirabegron erhöhte bei Ratten in Modellversuchen zur überaktiven Blase das mittlere Entleerungsvolumen je Miktion und verringerte die Häufigkeit von nicht zur Blasenentleerung führenden Blasenkontraktionen, ohne den Entleerungsdruck oder das Restharnvolumen zu beeinflussen. In einem Affenmodell verringerte Mirabegron die Miktionsfrequenz. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Mirabegron durch Stimulation von Beta-3-Adrenozeptoren in der Harnblase die Harnspeicherfunktion verbessert.

In der Speicherphase, in der sich der Urin in der Harnblase sammelt, überwiegt die sympathische Nervenstimulation. Die Nervenendigungen setzen Noradrenalin frei, das vorwiegend die Betaadrenozeptoren in der Harnblasenmuskulatur aktiviert und dadurch den glatten Harnblasenmuskel entspannt. Dagegen wird die Harnblase in der Harnentleerungsphase vorwiegend vom parasympathischen Nervensystem kontrolliert. Aus den pelvinen Nervenendigungen freigesetztes Acetylcholin stimuliert cholinerge M2- und M3-Rezeptoren und löst eine Harnblasenkontraktion aus. Die Aktivierung des M2-Weges hemmt dabei auch die über Beta-3-Adrenozeptoren induzierte Zunahme von cAMP. Daher sollte die Beta-3-Adrenozeptor-Stimulation den Entleerungsprozess nicht stören. Dies wurde bei Ratten mit partieller Urethra-Obstruktion bestätigt, bei denen Mirabegron die Häufigkeit von nicht zur Harnblasenentleerung führenden Kontraktionen verringerte, ohne dabei das Entleerungsvolumen je Miktion, den Entleerungsdruck oder das Restharnvolumen zu beeinflussen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

### *Urodynamik*

Bei Männern mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS, *lower urinary tract symptoms*) und Blasenausgangsobstruktion (BOO, *bladder outflow/outlet obstruction*) hatte Betmiga in Dosen von 50 mg und 100 mg einmal täglich über 12 Wochen keinen Einfluss auf zystometrische Parameter und erwies sich als sicher und gut verträglich. In dieser Urodynamik-Studie mit 200 männlichen Patienten mit LUTS und BOO wurde der Einfluss von Mirabegron auf die maximale Flussrate und den Detrusordruck bei maximaler Flussrate untersucht. Die Anwendung von Mirabegron in Dosen von 50 mg und 100 mg einmal täglich über 12 Wochen beeinflusste die maximale Flussrate und den Detrusordruck bei maximaler Flussrate nicht nachteilig. In dieser Studie an männlichen Patienten mit LUTS/BOO betrug die adjustierte mittlere (Standardfehler-)Änderung des Restharnvolumens nach der Miktion zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und Behandlungsende in der Placebogruppe 0,55 ml (10,702 ml), in der 50-mg-Mirabegron-Gruppe 17,89 ml (10,190 ml) und in der 100-mg-Mirabegron-Gruppe 30,77 ml (10,598 ml).

### *Einfluss auf das QT-Intervall*

Betmiga hatte in Dosen von 50 mg oder 100 mg keinen Einfluss auf das individuell für die Herzfrequenz korrigierte QT-Intervall (QTcI-Intervall), weder in der Gesamtpopulation noch in Bezug auf das Geschlecht.

Die TQT-Studie (*thorough QT study*, n=164 gesunde männliche und n=153 gesunde weibliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren) untersuchte sorgfältig den Einfluss einer wiederholten oralen Anwendung von Mirabegron in der indikationsgemäßen Dosis (50 mg einmal täglich) und zwei supratherapeutischen Dosen (100 und 200 mg einmal täglich) auf das QTcI-Intervall. Die supratherapeutischen Dosen stellen eine etwa 2,6- bis 6,5-fache Exposition im Vergleich zur therapeutischen Dosis dar. Als positive Kontrolle diente eine 400-mg-Moxifloxacin-Einzeldosis. Jede Dosierung von Mirabegron und Moxifloxacin wurde in getrennten Behandlungsarmen jeweils mit Placebokontrolle untersucht (paralleles Crossover-Design). Weder für Männer noch Frauen, die 50 bzw. 100 mg Mirabegron erhalten hatten, überschritt die Obergrenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls zu irgendeinem Zeitpunkt für die größte zeitangepasste mittlere Differenz zu Placebo in dem QTcI-Intervall 10 msec. Bei Frauen betrug die mittlere Differenz des QTcI-Intervalls gegenüber Placebo 5 Stunden nach der Anwendung von 50 mg Mirabegron 3,67 msec (Obergrenze des einseitigen 95 %-KI: 5,72 msec) und bei Männern 2,89 msec (Obergrenze des einseitigen 95 %-KI: 4,90 msec). Unter Mirabegron 200 mg überschritt das QTcI-Intervall bei Männern zu keinem Zeitpunkt 10 msec, während die Obergrenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls bei Frauen 0,5 bis 6 Stunden nach Anwendung 10 msec überschritt. Dabei wurde die maximale Differenz gegenüber Placebo mit einem mittleren Effekt von 10,42 msec nach 5 Stunden erreicht (Obergrenze des einseitigen 95 %-KI: 13,44 msec). Die Ergebnisse für QTcF und QTcIf gehen mit denen für QTcI konform.

In dieser TQT-Studie erhöhte Mirabegron die Herzfrequenz im EKG, abhängig von der Dosierung, über den gesamten untersuchten Dosierungsbereich von 50 bis 200 mg. Die maximale mittlere Differenz der Herzfrequenz gegenüber Placebo reichte bei gesunden Probanden von 6,7 Schlägen pro Minute unter Mirabegron 50 mg bis 17,3 Schläge pro Minute unter Mirabegron 200 mg.

### *Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit OAB*

Bei Patienten mit OAB (Durchschnittsalter: 59 Jahre), die in drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien einmal täglich Betmiga 50 mg erhielten, wurde bei der Herzfrequenz ein Anstieg der mittleren Differenz gegenüber Placebo von etwa 1 Schlag pro Minute und beim systolischen/diastolischen Blutdruck (SBD/DBD) von etwa 1 mmHg oder weniger beobachtet. Die Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck waren nach Behandlungsende reversibel.

### *Einfluss auf den Augeninnendruck (IOP, intra-okular-pressure)*

100 mg Mirabegron einmal täglich erhöhte bei gesunden Probanden nach 56-tägiger Behandlung den IOP nicht. In einer Phase-I-Studie, die bei 310 gesunden Probanden mittels Goldmann-Appplanationstonometrie den Einfluss von Mirabegron auf den IOP untersuchte, war 100 mg Betmiga im Vergleich zu Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt, die mittlere Veränderung vom Studienbeginn zum Tag 56, beim

durchschnittlichen individuellen IOP nicht unterlegen. Die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für die Differenz zwischen Mirabegron 100 mg und Placebo betrug 0,3 mmHg.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Betmiga wurde in drei 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studien untersucht bei Patienten mit überaktiver Blase mit den Symptomen imperativer Harndrang und hohe Miktionsfrequenz mit oder ohne Inkontinenz. Die Studien schlossen weibliche (72 %) und männliche (28 %) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 59 Jahren (Spanne: 18 - 95 Jahre) ein. Die Studienpopulation setzte sich zu etwa 48 % aus nicht mit Antimuskarinika vorbehandelten Patienten und zu etwa 52 % aus mit Antimuskarinika vorbehandelten Patienten zusammen. In einer Studie erhielten 495 Patienten eine aktive Kontrolltherapie (Tolterodin-Retardformulierung).

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren (1) Änderung der mittleren Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und Behandlungsende und (2) Änderung der mittleren Anzahl von Miktionen je 24 Stunden zwischen Studienbeginn und Behandlungsende (auf Grundlage von jeweils 3-tägigen Miktionstagebüchern). Mirabegron erzielte bei beiden co-primären Endpunkten und genauso bei sekundären Endpunkten statistisch signifikant größere Verbesserungen im Vergleich mit Placebo (siehe Tabellen 2 und 3).

**Tabelle 2: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende in den gepoolten Studien**

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)</b>		
n	878	862
Mittlerer Ausgangswert	2,73	2,71
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,10	-1,49
Mittlere Differenz zu Placebo† (95%-KI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-Wert	--	< 0,001#
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)</b>		
n	1.328	1.324
Mittlerer Ausgangswert	11,58	11,70
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,20	-1,75
Mittlere Differenz zu Placebo† (95%-KI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-Wert	--	< 0,001#
<b>Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.328	1.322
Mittlerer Ausgangswert	159,2	159,0
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	9,4	21,4
Mittlere Differenz zu Placebo† (95%-KI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-Wert	--	< 0,001#
<b>Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.325	1.323
Mittlerer Ausgangswert	2,39	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,15	-0,26
Mittlere Differenz zu Placebo† (95%-KI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
p-Wert	--	< 0,001#
<b>Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)</b>		
n	858	834
Mittlerer Ausgangswert	2,42	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,98	-1,38
Mittlere Differenz zu Placebo† (95%-KI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-Wert	--	< 0,001#
<b>Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.324	1.320
Mittlerer Ausgangswert	5,61	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,29	-1,93
Mittlere Differenz zu Placebo† (95%-KI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-Wert	--	< 0,001#
<b>Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)</b>		
n	1.195	1.189
Mittlerer Ausgangswert	4,87	4,82
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	1,25	2,01
Mittlere Differenz zu Placebo† (95%-KI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-Wert	--	< 0,001*

Gepoolt wurden die Studien 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) und 074 (Europa/NA).

† Kleinste-Quadrate-Mittelwert, adjustiert für Ausgangswert, Geschlecht und Studie.

\* Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, ohne Anpassung für Multiplizität.

# Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, mit Anpassung für Multiplizität.

FAS: Full Analysis Set; alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfsubstanz erhalten haben und für die eine Miktionsmessung im Tagebuch zu Studienbeginn sowie mindestens 1 Miktionsmessung in einem späteren Tagebuch vorliegen.

FAS-I: Untergruppe von Patienten des FAS, die außerdem mindestens 1 Inkontinenzepisode im Tagebuch zu Studienbeginn aufweisen.

KI: Konfidenzintervall.

**Tabelle 3: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende in Studie 046, 047 und 074**

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)</b>							
N	291	293	300	325	312	262	257
Mittlerer Ausgangswert	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95%-Konfidenzintervall	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-Wert	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)</b>							
N	480	473	475	433	425	415	426
Mittlerer Ausgangswert	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95%-Konfidenzintervall	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-Wert	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)</b>							
N	480	472	475	433	424	415	426
Mittlerer Ausgangswert	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95%-	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)

Konfidenzintervall							
p-Wert	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
<b>Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)</b>							
N	480	472	473	432	425	413	426
Mittlerer Ausgangswert	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95%-Konfidenzintervall	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-Wert	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
<b>Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)</b>							
N	283	286	289	319	297	256	251
Mittlerer Ausgangswert	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95%-Konfidenzintervall	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-Wert	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
<b>Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)</b>							
N	479	470	472	432	424	413	426
Mittlerer Ausgangswert	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95%-Konfidenzintervall	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)

p-Wert	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)</b>							
N	428	414	425	390	387	377	388
Mittlerer Ausgangswert	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95%-Konfidenzintervall	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-Wert	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Kleinste Quadrate-Mittelwert mit Adjustierung für Ausgangswert, Geschlecht und geographische Region.

\* Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, ohne Anpassung für Multiplizität.

# Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant überlegen, mit Anpassung für Multiplizität.

‡ Placebo auf einem Signifikanzniveau von 0,05 nicht statistisch signifikant überlegen, mit Anpassung für Multiplizität.

FAS: Full Analysis Set; alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfsubstanz erhalten haben und für die eine Miktionsmessung im Tagebuch zu Studienbeginn sowie mindestens 1 Miktionsmessung in einem späteren Tagebuch vorliegen.

FAS-I: Untergruppe von Patienten des FAS, die außerdem mindestens 1 Inkontinenzepisode im Tagebuch zu Studienbeginn aufweisen.

Betmiga 50 mg einmal täglich war am ersten Messpunkt in Woche 4 wirksam und die Wirksamkeit blieb über den Behandlungszeitraum von 12 Wochen erhalten. Eine randomisierte, aktiv kontrollierte Langzeitstudie zeigte, dass die Wirksamkeit über den Behandlungszeitraum von 1 Jahr erhalten blieb.

#### *Subjektive Verbesserung von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

In den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bewirkte die Behandlung der OAB-Symptome durch Mirabegron einmal täglich eine statistisch signifikante Verbesserung der folgenden Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo:

Behandlungszufriedenheit und Beeinträchtigung durch Symptome.

#### *Wirksamkeit bei Patienten mit oder ohne frühere Antimuskarinika-Therapie der OAB*

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit und ohne frühere Antimuskarinika-Therapie der OAB nachgewiesen. Darüber hinaus war Mirabegron bei Patienten wirksam, die eine frühere Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4: Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB**

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg
<b>Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB</b>					
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Mittlerer Ausgangswert	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95%-Konfidenzintervall	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Mittlerer Ausgangswert	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95%-Konfidenzintervall	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
<b>Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB, die die Behandlung aufgrund von mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten</b>					
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Mittlerer Ausgangswert	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95%-Konfidenzintervall	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Mittlerer Ausgangswert	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95%-Konfidenzintervall	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Gepoolt wurden die Studien 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) und 074 (Europa/NA).

† Kleinste-Quadrate-Mittelwert mit Adjustierung für Ausgangswert, Geschlecht, Studie, Untergruppe und Untergruppe-Interaktion während der Behandlung für die gepoolten Studien und Kleinste-Quadrate-Mittelwert mit Adjustierung für Ausgangswert, Geschlecht, geographische Region, Untergruppe und Untergruppe-Interaktion während der Behandlung für Studie 046.

FAS: Full Analysis Set; alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der doppelblind verabreichten Prüfsubstanz erhalten haben und für die eine Miktionsmessung im Tagebuch zu Studienbeginn sowie mindestens 1 Miktionsmessung in einem späteren Tagebuch vorliegen.

FAS-I: Untergruppe von Patienten des FAS, die außerdem mindestens 1 Inkontinenzepisode im Tagebuch zu Studienbeginn aufweisen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Betmiga eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der „Behandlung der idiopathischen überaktiven Blase“ und „Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität“ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Anwendung wird Mirabegron resorbiert und erreicht bei gesunden Probanden die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit nimmt von 29 % nach einer Dosis von 25 mg auf 35 % nach einer Dosis von 50 mg zu. Die mittlere  $C_{max}$  und AUC stiegen über den Dosisbereich mehr als dosisproportional an. In der Gesamtpopulation der Männer und Frauen bewirkte eine Verdoppelung der Dosis von 50 mg auf 100 mg Mirabegron einen Anstieg der  $C_{max}$  und  $AUC_{tau}$  um etwa den Faktor 2,9 bzw. 2,6 und eine Vervierfachung der Dosis von 50 mg auf 200 mg Mirabegron einen Anstieg der  $C_{max}$  und  $AUC_{tau}$  um etwa den Faktor 8,4 bzw. 6,5. Steady-State-Konzentrationen werden bei einmal täglicher Anwendung von Mirabegron innerhalb von 7 Tagen erreicht. Die Mirabegron-Plasmaexposition im Steady-State ist bei einmal täglicher Anwendung etwa doppelt so hoch wie nach einer Einzeldosis.

### Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Die Einnahme einer 50-mg-Tablette zu einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt hatte eine Verringerung der  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron um 45 % bzw. 17 % zur Folge. Eine Mahlzeit mit niedrigem Fettgehalt bewirkte eine Reduktion der  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron um 75 % bzw. 51 %. In den Phase-III-Studien wurde Mirabegron mit oder ohne Nahrung verabreicht und erwies sich als sicher und wirksam. Entsprechend kann Mirabegron in der empfohlenen Dosierung mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

### Verteilung

Mirabegron wird ausgedehnt verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{ss}$ ) beträgt etwa 1.670 Liter. Mirabegron wird (zu etwa 71 %) an humane Plasmaproteine gebunden und zeigte eine mäßige Affinität für Albumin und saures Alpha-1-Glykoprotein. Mirabegron wird in Erythrozyten verteilt. *In-vitro* erreichte  $^{14}C$ -Mirabegron in Erythrozyten eine doppelt so hohe Konzentration wie im Plasma.

### Biotransformation

Mirabegron wird über zahlreiche Wege metabolisiert, darunter Dealkylierung, Oxidation, (direkte) Glucuronidierung und Amid-Hydrolyse. Mirabegron ist nach einmaliger Anwendung von  $^{14}C$ -Mirabegron die hauptsächlich zirkulierende Verbindung. Im menschlichen Plasma wurden zwei wichtige Metaboliten nachgewiesen: beides sind Glucuronide der Phase 2, die 16 % bzw. 11 % der Gesamtexposition ausmachen. Diese Metaboliten sind nicht pharmakologisch aktiv.

Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien ist es unwahrscheinlich, dass Mirabegron den Metabolismus von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln hemmt, die über die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1 metabolisiert werden, da es die Aktivität dieser Enzyme in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt. Mirabegron hatte keine induzierende Wirkung auf CYP1A2 oder CYP3A. Es ist zu erwarten, dass Mirabegron keine klinisch relevante Hemmung von OTC-vermitteltem Arzneimitteltransport verursacht.

Obwohl *In-vitro*-Studien auf eine Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 am oxidativen Metabolismus von Mirabegron hinweisen, zeigen *In-vivo*-Ergebnisse, dass diese Isoenzyme für die insgesamt Elimination eine begrenzte Rolle spielen. *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Studien haben gezeigt, dass

Butyrylcholinesterase, UGT und möglicherweise die Alkoholdehydrogenase (ADH) am Metabolismus von Mirabegron neben CYP3A4 und CYP2D6 beteiligt sind.

#### *CYP2D6-Polymorphismus*

Bei gesunden Probanden, die genotypisch langsame Metabolisierer für CYP2D6-Substrate sind (als Surrogat für eine CYP2D6-Hemmung verwendet), war die mittlere  $C_{\max}$  und  $AUC_{\text{inf}}$  nach einmaliger Gabe von 160 mg schnell freisetzendem Mirabegron um 14 % bzw. 19 % höher als bei schnellen Metabolisierern. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass ein genetischer CYP2D6-Polymorphismus minimalen Einfluss auf die mittlere Mirabegron-Plasmaexposition hat. Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und bekannten CYP2D6-Inhibitoren werden nicht erwartet und wurden nicht untersucht. Bei gemeinsamer Anwendung mit einem CYP2D6-Inhibitor und bei Anwendung an Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Elimination

Die Gesamtkörper-Clearance ( $CL_{\text{tot}}$ ) aus dem Plasma beträgt etwa 57 l/h und die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) etwa 50 Stunden. Es wurde eine renale Clearance ( $CL_{\text{R}}$ ) von etwa 13 l/h gemessen, was fast 25 % der  $CL_{\text{tot}}$  entspricht. Die renale Elimination von Mirabegron erfolgt zusätzlich zur glomerulären Filtration vorwiegend über aktive tubuläre Sekretion. Die Exkretion von unverändertem Mirabegron über den Harn ist dosisabhängig und reicht von etwa 6,0 % nach einer Tagesdosis von 25 mg bis 12,2 % nach einer Tagesdosis von 100 mg. Nach Anwendung von 160 mg  $^{14}\text{C}$ -Mirabegron an gesunden Probanden wurden etwa 55 % der radioaktiv markierten Substanz im Urin und 34 % im Stuhl nachgewiesen. Unverändertes Mirabegron machte 45 % der Radioaktivität im Urin aus, was auf das Vorliegen von Metaboliten hinweist. Im Stuhl war der größte Teil der Radioaktivität auf unverändertes Mirabegron zurückzuführen.

#### Alter

Die  $C_{\max}$  und AUC von Mirabegron und seiner Metaboliten war nach mehrmaliger oraler Anwendung an älteren Probanden ( $\geq 65$  Jahre) der bei jüngeren Probanden (18 - 45 Jahre) vergleichbar.

#### Geschlecht

$C_{\max}$  und AUC sind bei Frauen etwa 40 % bis 50 % höher als bei Männern. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei  $C_{\max}$  und AUC werden auf Unterschiede beim Körpergewicht und bei der Bioverfügbarkeit zurückgeführt.

#### Ethnische Abstammung

Die Pharmakokinetik von Mirabegron wird durch die ethnische Abstammung nicht beeinflusst.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach Anwendung einer 100-mg-Betmiga-Einzeldosis an Probanden mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR gemäß MDRD-Formel 60 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stiegen die mittlere  $C_{\max}$  und AUC von Mirabegron gegenüber Probanden mit normaler Nierenfunktion um 6 % bzw. 31 % an. Bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 30 bis 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) stiegen  $C_{\max}$  und AUC um 23 % bzw. 66 % an. Bei Probanden mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) waren die mittlere  $C_{\max}$  und AUC um 92 % bzw. 118 % erhöht. Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder dialysepflichtige Patienten) untersucht.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Anwendung einer 100-mg-Betmiga-Einzeldosis an Probanden mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) stiegen die mittlere  $C_{max}$  und AUC von Mirabegron gegenüber Probanden mit normaler Leberfunktion um 9 % bzw. 19 % an. Bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) stiegen die mittleren  $C_{max}$ - und AUC-Werte um 175 % bzw. 65 %. Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in präklinischen Studien identifizierten Zielorgane für toxische Wirkungen stehen im Einklang mit den klinischen Beobachtungen. Bei Ratten wurden ein vorübergehender Anstieg der Leberenzyme und hepatozytäre Veränderungen (Nekrosen und Abnahme von Glykogen-Partikeln) festgestellt. Bei Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen wurde eine Beschleunigung der Herzfrequenz beobachtet. *In-vivo*-Studien zur Genotoxizität und zur Kanzerogenität zeigten kein genotoxisches oder kanzerogenes Potential.

Unter subletalen Dosen (äquivalente Humandosis um den Faktor 19 höher als die maximale beim Menschen empfohlene Dosis [MHRD]) wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Die wichtigsten Ergebnisse aus Studien zur embryofetalen Entwicklung an Kaninchen waren Missbildungen des Herzens (Aortendilatation, Kardiomegalie), die unter einer 36fach höheren als der unter der MHRD erzielten Exposition auftraten. Darüber hinaus wurden bei Kaninchen unter einer 14fach höheren als der unter der MHRD erzielten Exposition Missbildungen der Lungen (fehlender akzessorischer Lungenlappen) und vermehrte Verluste nach der Implantation beobachtet. Bei Ratten wurden unter einer systemischen Exposition in Höhe des 22fachen der unter der MHRD erzielten Exposition reversible Auswirkungen auf die Ossifikation festgestellt (gewellte Rippen, verzögerte Ossifikation, Abnahme der Anzahl von ossifizierten Sternebrae, Metacarpi oder Metatarsi). Die beobachtete embryofetale Toxizität trat unter für die Muttertiere toxischen Dosen auf. Es wurde gezeigt, dass die bei Kaninchen beobachteten kardiovaskulären Missbildungen über eine Aktivierung der Beta-1-Adrenozeptoren vermittelt waren.

Mit radioaktiv markiertem Mirabegron durchgeführte Pharmakokinetik-Studien zeigten, dass die Muttersubstanz und/oder ihre Metaboliten in die Milch von Ratten ausgeschieden wurden und dort 4 Stunden nach der Anwendung eine um den Faktor 1,7 höhere Konzentration als im Plasma erreichten (siehe Abschnitt 4.6).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Macrogol 8.000 und 2.000.000

Hyprolose

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

##### Betmiga 25 mg Retardtabletten

Hypromellose 2910, 6 mPa.s

Macrogol 8.000

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)

##### Betmiga 50 mg Retardtabletten

Hypromellose 2910, 6 mPa.s

Macrogol 8.000

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 6 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Alu-Alu-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 oder 200 Tabletten.

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Polypropylen-(PP)-Verschluss und einem Kieselgel-Trockenmittel und 90 Tabletten. Jeder Umkarton enthält eine Flasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/809/001 – 018

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2017

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

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

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tabletten im Ganzen einnehmen. Nicht teilen oder zerkleinern.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

betmiga 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

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

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tabletten im Ganzen einnehmen. Nicht teilen oder zerkleinern.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG****10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

betmiga 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC: {Nummer}

SN: {Nummer}

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR FLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Retardtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tabletten im Ganzen einnehmen. Nicht teilen oder zerkleinern.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach dem Öffnen der Flasche 6 Monate verwendbar

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/809/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

betmiga 25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR FLASCHEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Retardtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tabletten im Ganzen einnehmen. Nicht teilen oder zerkleinern.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach dem Öffnen der Flasche 6 Monate verwendbar

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/809/014

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

betmiga 50 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Retardtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tabletten im Ganzen einnehmen. Nicht teilen oder zerkleinern.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach dem Öffnen der Flasche 6 Monate verwendbar

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/809/007

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

90 Retardtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Die Tabletten im Ganzen einnehmen. Nicht teilen oder zerkleinern.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach dem Öffnen der Flasche 6 Monate verwendbar

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/809/014

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Betmiga 25 mg Retardtabletten Betmiga 50 mg Retardtabletten Mirabegron**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Betmiga und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Betmiga beachten?
3. Wie ist Betmiga einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Betmiga aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Betmiga und wofür wird es angewendet?**

Betmiga enthält den Wirkstoff Mirabegron. Dieser Wirkstoff entspannt die Harnblasenmuskulatur (so genannter Beta-3-Adrenozeptoragonist), verringert dadurch die Aktivität einer überaktiven Blase und bessert die damit verbundenen Symptome.

Betmiga wird angewendet zur Behandlung der Symptome einer überaktiven Blase bei Erwachsenen. Dazu gehören:

- plötzlicher Harndrang; auch imperativer Harndrang genannt: der Zwang, die Blase sofort zu entleeren
- häufigerer Harndrang als gewöhnlich; auch häufigere Miktionsfrequenz (Blasenentleerungen) genannt
- fehlende Kontrolle über die Blasenentleerung; auch Harn-(Drang)-Inkontinenz genannt

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Betmiga beachten?**

##### **Betmiga darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Mirabegron oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie einen sehr hohen und nicht ausreichend eingestellten Blutdruck haben.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Betmiga einnehmen:

- wenn Sie Schwierigkeiten haben, Ihre Blase zu entleeren, oder wenn Sie einen schwachen Harnstrahl haben oder wenn Sie andere Arzneimittel zur Behandlung der überaktiven Blase wie anticholinerge Arzneimittel einnehmen.
- wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben. Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Dosis verringern, oder er wird Ihnen sagen, Betmiga nicht einzunehmen, besonders, wenn Sie weitere Arzneimittel wie Itraconazol, Ketoconazol (Pilzinfektionen), Ritonavir (HIV/AIDS) oder

Clarithromycin (bakterielle Infektionen) einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt über andere Arzneimittel, die Sie einnehmen.

- wenn Ihr Elektrokardiogramm (EKG, Aufzeichnung der Herzaktivität) eine Anomalie zeigt, die QT-Verlängerung genannt wird, oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine QT-Verlängerung verursachen, wie beispielsweise:
  - o Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen wie Chinidin, Sotalol, Procainamid, Ibutilid, Flecainid, Dofetilid und Amiodaron;
  - o Arzneimittel, die bei allergischer Rhinitis angewendet werden;
  - o Arzneimittel gegen psychische Erkrankungen (Antipsychotika) wie Thioridazin, Mesoridazin, Haloperidol und Chlorpromazin;
  - o Arzneimittel gegen Infektionen wie Pentamidin, Moxifloxacin, Erythromycin und Clarithromycin.

Mirabegron kann dazu beitragen, dass Ihr Blutdruck ansteigt oder dass sich Ihr Blutdruck verschlechtert, falls Sie in der Vergangenheit zu hohem Blutdruck hatten. Es wird empfohlen, dass Ihr Arzt Ihren Blutdruck während der Behandlung mit Mirabegron regelmäßig kontrolliert.

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren gegeben werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Betmiga in dieser Altersgruppe nicht erwiesen ist.

### **Einnahme von Betmiga zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich eingenommen haben oder beabsichtigen einzunehmen.

Betmiga kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen und umgekehrt können andere Arzneimittel die Wirkung von Betmiga beeinflussen.

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Thioridazin (ein Arzneimittel gegen psychische Erkrankungen), Propafenon oder Flecainid (Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen) oder Imipramin oder Desipramin (Arzneimittel gegen Depressionen) einnehmen. Bei diesen speziellen Arzneimitteln muss Ihr Arzt gegebenenfalls die Dosis anpassen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Digoxin einnehmen (ein Arzneimittel gegen Herzleistungsschwäche oder Herzrhythmusstörungen). Ihr Arzt überwacht den Blutspiegel dieses Arzneimittels. Wenn der Blutspiegel nicht im gewünschten Bereich liegt, wird Ihr Arzt möglicherweise die Digoxin-Dosis anpassen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Dabigatran-Etexilat einnehmen (ein Arzneimittel, das bei erwachsenen Patienten mit Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) und zusätzlichen Risikofaktoren angewendet wird, um das Risiko, durch die Bildung von Blutgerinnseln eine Verstopfung von Blutgefäßen im Gehirn oder im Körper zu erleiden, zu verringern). Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis dieses Arzneimittels anpassen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sollten Sie Betmiga nicht einnehmen.

Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es ist davon auszugehen, dass dieses Arzneimittel in die Muttermilch übertritt. Sie müssen gemeinsam mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie Betmiga einnehmen sollten oder ob Sie stillen sollten. Tun Sie nicht beides.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es gibt keine Hinweise darauf, dass dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

### **3. Wie ist Betmiga einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt die Einnahme einer 50-mg-Tablette einmal täglich. Wenn Sie eine Einschränkung der Nieren- oder der Leberfunktion haben, muss Ihr Arzt Ihre Dosis gegebenenfalls auf eine 25-mg-Tablette, einmal täglich einzunehmen, verringern. Nehmen Sie die Tabletten im Ganzen mit Flüssigkeit ein. Zerstoßen oder kauen Sie die Tabletten nicht. Sie können Betmiga mit oder ohne Nahrung einnehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Betmiga eingenommen haben, als Sie sollten**

Setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder einem Krankenhaus in Verbindung und fragen Sie um Rat, wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, oder wenn jemand anders versehentlich Ihre Tabletten eingenommen hat.

Mögliche Beschwerden nach einer Überdosierung können starkes Herzklopfen, beschleunigter Herzschlag oder erhöhter Blutdruck sein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Betmiga vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittel vergessen haben, nehmen Sie die ausgelassene Dosis ein, sobald Sie daran denken. Beträgt der Zeitraum bis zur nächsten planmäßigen Einnahme jedoch weniger als 6 Stunden, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie das Arzneimittel dann zu den üblichen Zeiten wieder ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie mehrere Einnahmen ausgelassen haben, informieren Sie Ihren Arzt und befolgen Sie seinen Rat.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Betmiga abbrechen**

Brechen Sie die Behandlung mit Betmiga nicht vorzeitig ab, wenn Sie nicht sofort eine Wirkung feststellen. Möglicherweise benötigt Ihre Harnblase etwas Zeit, sich anzupassen. Sie sollten die Tabletten weiter einnehmen. Beenden Sie die Einnahme auch dann nicht, wenn sich Ihre Blasenbeschwerden bessern. Wenn Sie die Behandlung abbrechen, kann dies dazu führen, dass die Symptome Ihrer überaktiven Blase wieder auftreten.

Beenden Sie die Einnahme von Betmiga nicht, ohne zuvor mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben, da die Symptome Ihrer überaktiven Blase wieder auftreten können.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist ein unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern). Dabei handelt es sich um eine nur gelegentlich auftretende Nebenwirkung (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen). Wenn diese Nebenwirkung auftritt, müssen Sie die Einnahme sofort beenden und sich dringend mit einem Arzt in Verbindung setzen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Kopfschmerzen bekommen, insbesondere plötzlich auftretende, Migräne-artige (pochende) Kopfschmerzen. Diese können Anzeichen eines stark erhöhten Blutdrucks sein.

Weitere Nebenwirkungen sind:

**Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- beschleunigte Herzfrequenz (Tachykardie)
- Harnwegsinfektion
- Übelkeit
- Verstopfung
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Schwindel

**Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Harnblaseninfektion (Zystitis)
- spürbares Herzklopfen (Palpitationen)
- Scheideninfektion
- Störungen des oberen Verdauungssystems (Dyspepsie)
- Magenschleimhautentzündung (Gastritis)
- Gelenkschwellungen
- Juckreiz im Bereich von Vulva oder Scheide (vulvovaginaler Pruritus)
- erhöhter Blutdruck
- Anstieg der Leberwerte (GGT, AST und ALT)
- Juckreiz, Ausschlag oder Nesselausschlag (Urtikaria, Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Pruritus)

**Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Schwellung des Augenlids (Augenlidödem)
- Schwellung der Lippen (Lippenödem)
- Schwellung der tieferen Hautschichten, die durch Flüssigkeitsansammlungen hervorgerufen wird, die jeden Körperteil inklusive Gesicht, Zunge oder Rachen betreffen kann, und die zu Schwierigkeiten beim Atmen führen kann (Angioödem)
- kleine rote Flecken auf der Haut (Purpura)
- Entzündung kleiner Blutgefäße, vorwiegend im Bereich der Haut (leukozytoklastische Vaskulitis)
- Unfähigkeit, die Blase vollständig zu entleeren (Harnverhalt)

**Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

- plötzlicher massiver Blutdruckanstieg (hypertensive Krise)

**Nicht bekannte Nebenwirkungen (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**

- Schlaflosigkeit
- Verwirrtheit

Betmiga kann die Wahrscheinlichkeit erhöhen, dass Sie nicht in der Lage sind, Ihre Blase vollständig zu entleeren, wenn Sie unter einer Blasenaustrittsobstruktion (Verengung/Verlegung des Blasenaustritts) leiden oder wenn Sie andere Arzneimittel zur Behandlung der überaktiven Blase einnehmen. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie nicht in der Lage sind, Ihre Blase zu entleeren.

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Betmiga aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton oder der Flasche nach „verwendbar bis“ bzw. der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach dem ersten Öffnen der Flasche können die Tabletten noch 6 Monate aufbewahrt werden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Betmiga enthält

- Der Wirkstoff ist: Mirabegron.  
Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.  
Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Tablettenkern: Macrogole, Hypromellose, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.)  
Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(III)-oxid (E172) (nur 25-mg-Tabletten).

### Wie Betmiga aussieht und Inhalt der Packung

Betmiga 25 mg filmüberzogene Retardtabletten sind ovale, braune Filmtabletten, auf denen auf einer Seite das Firmenlogo und „325“ eingepreßt ist.

Betmiga 50 mg filmüberzogene Retardtabletten sind ovale, gelbe Filmtabletten, auf denen auf einer Seite das Firmenlogo und „355“ eingepreßt ist.

Betmiga ist in Aluminium-Aluminium-Blisterverpackungen in Umkartons mit 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 oder 200 Tabletten sowie in Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Trockenmittel aus Kieselgel und kindergesicherten Verschlüssen und 90 Tabletten verfügbar.

Möglicherweise sind in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen erhältlich. Möglicherweise ist in Ihrem Land die Flasche nicht erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
NL-2333 BE Leiden  
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

**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**

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

**Lietuva**

Biocodex UAB  
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**

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

**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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: +30 210 8189900

**Sverige**

Astellas Pharma AB

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

**Latvija**

Biocodex SIA

Tel: +371 67 619365

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.

Tel: +44 (0) 203 379 8700

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet in {MM/JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Mirabegron zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Der Zulassungsinhaber (Marketing Authorisation Holder, MAH) hat die Fälle von Verwirrheitszustand unter Verwendung des High Level Group Term (HLGT) „deliria“ (einschließlich „confusion“) kumulativ überprüft. Von den 138 identifizierten Fällen wurde keiner vom MAH als Indexfall eingestuft und nur 55 Fälle wurden als informativ klassifiziert. Von diesen informativen Fällen wurden nur 14 Fälle ausführlich beschrieben, da sie als informative positive Fälle angesehen wurden. Von diesen Fällen setzten bei 9 Patienten die Symptome der Verwirrtheit innerhalb von einer Woche nach Beginn der Behandlung mit Mirabegron ein und alle hatten eine positive Dechallenge (Abklingen der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels). Die Symptome gingen innerhalb kurzer Zeit nach Absetzen von Mirabegron zurück. Es gab auch einen Fall mit bestätigter positiver Rechallenge der Symptome (Auftreten der Symptome nach Einnahme des Arzneimittels) nach dreimaligem erneutem Beginn der Behandlung mit Mirabegron. Darüber hinaus befand sich unter den Fällen, die vom MAH nicht eindeutig als informative Fälle eingestuft wurden, auch ein Fall mit Verschlimmerung der Verwirrtheit 2 Tage nach Beginn der Behandlung mit Mirabegron, und bei dem in der Anamnese eine ähnliche Episode 2 Monate vor der Einleitung der Mirabegron-Therapie aufgetreten war.

Kumulativ und gemäß den zusammenfassenden Tabellen war Verwirrheitszustand die am häufigsten angegebene schwerwiegende psychiatrische Erkrankung (37 schwerwiegende Meldungen, 18,5 % der gemeldeten schwerwiegenden psychiatrischen Erkrankungen).

Zusammenfassend gab es trotz der Tatsache, dass die Mehrzahl der Patienten vorbestehende Erkrankungen hatte oder Begleitmedikamente einnahm, die möglicherweise einen Verwirrheitszustand verursachen, einige Fälle mit einem engen Zeitfenster bis zum Einsetzen und einer positiven Dechallenge und zwei Fälle mit positiver Rechallenge (einen bestätigten und einen vermuteten). Die meisten Patienten sind gemäß der Daten im EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) ältere Patienten, aber es gibt auch jüngere Patienten. Außerdem wird Mirabegron häufig von älteren Patienten angewendet laut den im PSUR vorgelegten Daten nach Markteinführung.

Deshalb sollte nach Überprüfung aller Daten die Nebenwirkung Verwirrheitszustand in Abschnitt 4.8 der Fachinformation mit der Häufigkeitsangabe „Nicht bekannt“ aufgenommen werden.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Mirabegron der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Mirabegron enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.