

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter

Betmiga 50 mg depottabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Betmiga 25 mg depottabletter

Én tablett inneholder 25 mg mirabegron.

Betmiga 50 mg depottabletter

Én tablett inneholder 50 mg mirabegron.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Betmiga 25 mg tabletter

Oval, brun tablett, merket med firmalogo og "325" på én side.

Betmiga 50 mg tabletter

Oval, gul tablett, merket med firmalogo og "355" på én side.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Symptomatisk behandling av urgency, økt vannlatingsfrekvens og urge-inkontinens hos voksne pasienter med overaktiv blære-syndrom (OAB).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

*Voksne (inkludert eldre)*

Anbefalt dose er 50 mg én gang daglig.

#### Spesielle populasjoner

*Nedsatt nyre- og leverfunksjon*

Betmiga er ikke studert hos pasienter med terminal nyresykdom (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller pasienter som trenger hemodialyse) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og anbefales derfor ikke til disse pasientpopulasjonene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabellen nedenfor viser anbefalt daglig dose for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon ved fravær og tilstedeværelse av sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

**Tabell 1: Anbefalt daglig dose for pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon ved fravær og tilstedeværelse av sterke CYP3A-hemmere**

		Sterke CYP3A-hemmere <sup>(3)</sup>	
		Uten hemmer	Med hemmer
Nedsatt nyrefunksjon <sup>(1)</sup>	Lett	50 mg	25 mg

	Moderat	50 mg	25 mg
	Alvorlig	25 mg	Ikke anbefalt
Nedsatt leverfunksjon <sup>(2)</sup>	Lett	50 mg	25 mg
	Moderat	25 mg	Ikke anbefalt

1. Lett: 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>; alvorlig: GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Lett: Child-Pugh klasse A; Moderat: Child-Pugh klasse B.
3. Sterke CYP3A-hemmere, se pkt. 4.5.

#### *Kjønn*

Ingen dosejustering er nødvendig avhengig av kjønn.

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av mirabegron hos barn i alderen under 18 år har enda ikke blitt fastslått.

Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Tabletten tas med væske og skal svelges hel og ikke tygges, deles eller knuses.

Tabletten kan tas til eller utenom måltid.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig ukontrollert hypertensjon definert som systolisk blodtrykk  $\geq 180$  mm Hg og/eller diastolisk blodtrykk  $\geq 110$  mm Hg.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Nedsatt nyrefunksjon

Betmiga er ikke studert hos pasienter med terminal nyresykdom (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller pasienter som trenger hemodialyse) og anbefales derfor ikke til denne pasientpopulasjonen. Det foreligger begrensede data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); basert på en farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2) anbefales en dosereduksjon til 25 mg for denne populasjonen. Dette legemidlet anbefales ikke til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) som samtidig behandles med sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).

#### Nedsatt leverfunksjon

Betmiga er ikke studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og anbefales derfor ikke til denne pasientpopulasjonen. Dette legemidlet anbefales ikke til bruk hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) som samtidig behandles med sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).

#### Hypertensjon

Mirabegron kan øke blodtrykket. Blodtrykket bør måles ved oppstart og jevnlig under behandling med mirabegron, spesielt hos hypertensive pasienter. Det foreligger begrensede data fra pasienter med hypertensjon trinn 2 (systolisk blodtrykk  $\geq 160$  mm Hg eller diastolisk blodtrykk  $\geq 100$  mm Hg).

## Pasienter med kongenital eller ervervet QT-forlengelse

Ved terapeutiske doser har Betmiga ikke medført klinisk relevant QT-forlengelse i kliniske studier (se pkt. 5.1). Siden pasienter med kjent tidligere QT-forlengelse eller pasienter som bruker legemidler som er kjent for å gi forlenget QT-intervall ikke ble inkludert i disse studiene, er imidlertid effekten av mirabegron hos disse pasientene ukjent. Det må utvises varsomhet når mirabegron administreres til disse pasientene.

## Pasienter med blæreobstruksjon og pasienter som tar antimuskariner legemidler mot OAB

Hos pasienter som tar mirabegron er det etter markedsføring rapportert om urinretensjon hos pasienter som har blæreobstruksjon (BOO) og hos pasienter som tar antimuskariner legemidler som behandling mot OAB. En kontrollert klinisk sikkerhetsstudie av pasienter med BOO viste ingen økt urinretensjon hos pasienter behandlet med Betmiga, men Betmiga bør likevel administreres med forsiktighet til pasienter med klinisk signifikant BOO. Betmiga bør også administreres med forsiktighet til pasienter som tar antimuskariner legemidler som behandling mot OAB.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### *In vitro*-data

Mirabegron transporteres og metaboliseres via flere baner. Mirabegron er et substrat for cytokrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylkolinesterase, uridindifosfat-glukuronosyltransferaser (UGT), efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp) og de organiske kationtransportørene (OCT) OCT1, OCT2 og OCT3 for influks. Studier av mirabegron ved bruk av humane levermikrosomer og rekombinante humane CYP-enzymmer viste at mirabegron er en moderat og tidsavhengig hemmer av CYP2D6 og en svak hemmer av CYP3A. Mirabegron hemmet den P-gp-medierte legemiddeltransporten ved høye konsentrasjoner.

### *In vivo*-data

#### *Legemiddelinteraksjoner*

Effekten av samtidig administrerte legemidler på farmakokinetikken til mirabegron og effekten av mirabegron på farmakokinetikken til andre legemidler ble studert i én- og flerdosestudier. De fleste legemiddelinteraksjoner ble studert ved bruk av en dose på 100 mg mirabegron gitt som orale tabletter med kontrollert frisetting (OCAS). I interaksjonsstudier av mirabegron med metoprolol og metformin ble det benyttet mirabegron med umiddelbar frisettelse (IR) 160 mg.

Det forventes ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner mellom mirabegron og legemidler som hemmer, induserer eller er et substrat for ett av CYP-isozymene eller transportørene, bortsett fra at mirabegron har en hemmende effekt på metabolismen av CYP2D6-substratene.

#### *Effekt av enzymhemmere*

Eksposeringen for mirabegron (AUC) ble 1,8 ganger høyere ved tilstedeværelse av ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A/P-gp, hos friske frivillige. Ingen dosejustering er nødvendig når Betmiga kombineres med hemmere av CYP3A og/eller P-gp. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (GFR 30 til 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) som samtidig får behandling med sterke CYP3A-hemmere, som itraconazol, ketokonazol, ritonavir og klaritromycin, er imidlertid anbefalt dosering 25 mg én gang daglig med eller uten mat (se pkt. 4.2). Betmiga anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) som samtidig behandles med sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Effekt av enzyminduktorer*

Stoffer som inducerer CYP3A eller P-gp reduserer konsentrasjonen av mirabegron i plasma. Ingen dosejustering er nødvendig for mirabegron ved administrasjon sammen med terapeutiske doser av rifampicin eller andre stoffer som inducerer CYP3A eller P-gp.

#### *CYP2D6-polymorfisme*

Genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal effekt på den gjennomsnittlige eksponeringen for mirabegron i plasma (se pkt. 5.2). Det forventes ingen interaksjon mellom mirabegron og noen kjent CYP2D6-hemmer, og dette ble ikke studert. Ingen dosejustering er nødvendig for mirabegron ved administrasjon sammen med CYP2D6-hemmere eller hos pasienter som er dårlige CYP2D6-metaboliserere.

#### *Effekt av mirabegron på CYP2D6-substrater*

Hos friske frivillige er mirabegrons hemming av CYP2D6 moderat, og CYP2D6-aktiviteten gjenopprettes i løpet av 15 dager etter seponering av mirabegron. Gjentatte doseringer med mirabegron IR én gang daglig førte til 90 % økning i  $C_{\max}$  og 229 % økning i AUC for en enkeltdose metoprolol. Gjentatte doseringer med mirabegron én gang daglig førte til 79 % økning i  $C_{\max}$  og 241 % økning i AUC av en enkeltdose desipramin.

Det bør utvises forsiktighet dersom mirabegron administreres sammen med legemidler som har smal terapeutisk indeks og som metaboliseres signifikant via CYP2D6, slik som tioridazin, antiarytmika type 1C (f.eks. flekainid, propafenon) og trisykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, desipramin). Det bør også utvises forsiktighet dersom mirabegron administreres sammen med CYP2D6-substrater der dosen titreres individuelt.

#### *Effekt av mirabegron på transportører*

Mirabegron er en svak hemmer av P-gp. Mirabegron økte  $C_{\max}$  og AUC for P-gp-substratet digoksin med henholdsvis 29 % og 27 % hos friske frivillige. For pasienter som skal starte behandling med en kombinasjon av Betmiga og digoksin, bør laveste dose av digoksin forskrives i starten. Digoksinkonsentrasjonen i serum bør overvåkes og brukes til titrering av digoksin dosen for å oppnå ønsket klinisk effekt. Det bør tas hensyn til muligheten for at mirabegron kan virke hemmende på P-gp når Betmiga kombineres med sensitive P-gp-substrater som for eksempel dabigatran.

#### *Andre interaksjoner*

Det ble ikke observert klinisk relevante interaksjoner når mirabegron ble administrert sammen med terapeutiske doser av solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin eller et oralt kombinert antikonseptjonsmiddel som inneholdt etinyløstradiol og levonorgestrel. Dosejustering anbefales ikke.

Økt eksponering for mirabegron forårsaket av legemiddelinteraksjoner kan være forbundet med forhøyet puls.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Betmiga anbefales ikke til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

### Graviditet

Det foreligger en begrenset mengde data på bruk av Betmiga hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Dette legemidlet anbefales ikke under graviditet.

### Amming

Mirabegron skilles ut i melken til gnagere og forventes derfor å kunne bli påvist i melk hos mennesker (se pkt. 5.3). Det er ikke gjennomført studier for å vurdere påvirkningen av mirabegron på melkeproduksjonen hos mennesker, forekomst i morsmelk hos mennesker eller effekter på barn som ammes. Betmiga bør ikke administreres ved amming.

#### Fertilitet

Mirabegron hadde ingen behandlingsrelaterte effekter på fertiliteten hos dyr (se pkt. 5.3). Effekten av mirabegron på fertilitet hos menneske er ikke fastslått.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Betmiga har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Betmiga ble evaluert hos 8433 pasienter med OAB, hvorav 5648 fikk minst én dose mirabegron i fase 2/3 av det kliniske programmet, og 622 pasienter fikk Betmiga i minst 1 år (365 dager). I de tre 12-ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studiene fullførte 88 % av pasientene behandlingen med dette legemidlet, og 4 % av pasientene avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. De fleste bivirkninger var milde til moderate.

De vanligst rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med Betmiga 50 mg under de tre 12-ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studiene, var takykardi og urinveisinfeksjoner. Forekomsten av takykardi var 1,2 % hos pasienter som fikk Betmiga 50 mg. Takykardi førte til seponering hos 0,1 % av pasientene som fikk Betmiga 50 mg. Forekomsten av urinveisinfeksjon var 2,9 % hos pasienter som fikk Betmiga 50 mg. Urinveisinfeksjoner førte ikke til seponering hos noen av pasientene som fikk Betmiga 50 mg. Alvorlige bivirkninger omfattet atrieflimmer (0,2 %).

Bivirkningene som ble observert under den 1-årige (langsiktige) aktivt kontrollerte (muskarinantagonist) studien var av tilsvarende type og alvorlighetsgrad som de som ble observert i de tre 12-ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studiene.

##### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger observert med mirabegron i de tre 12-ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studiene.

Hypptigheten av bivirkninger defineres på følgende måte: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10,000$  til  $< 1/1,000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ) og ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver gruppe blir bivirkningene presentert i rekkefølge etter synkende alvorlighetsgrad.

<b>MedDRA Organklasse- system</b>	<b>Vanlige</b>	<b>Mindre vanlige</b>	<b>Sjeldne</b>	<b>Svært sjeldne</b>	<b>Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveis- infeksjon	Vaginal infeksjon Cystitt			
Psykiatriske lidelser					Insomni* Forvirrings- tilstand*
Nevrologiske sykdommer	Hodepine* Svimmelhet*				
Øye- sykdommer			Øyelokk- ødem		
Hjerte- sykdommer	Takykardi	Palpitasjon Atrie-flimmer			
Kar- sykdommer				Hypertensiv krise*	
Gastro- intestinale sykdommer	Kvalme* Forstoppelse* Diaré*	Dyspepsi Gastritt	Leppeødem		
Hud- og underhuds- sykdommer		Urtikaria Utslett Utslett, makuløst Utslett, papuløst Pruritus	Leukocyto- klastisk vaskulitt Purpura Angioødem*		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Hovne ledd			
Sykdommer i nyre og urinveier			Urin- retensjon*		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst- sykdommer		Vulvovaginal pruritus			
Undersøkelser		Forhøyet blodtrykk Forhøyet GGT Forhøyet ASAT Forhøyet ALAT			

\*Observerert etter markedsføring

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Mirabegron ble administrert til friske frivillige i engangsdoser på opptil 400 mg. Ved denne doseringen omfattet de rapporterte bivirkningene palpitasjoner (1 av 6 personer) og økt puls på mer enn 100 slag i minuttet (3 av 6 personer). Flere doser av mirabegron opptil 300 mg daglig i 10 dager medførte økt puls og systolisk blodtrykk ved administrasjon til friske frivillige.

Ved overdosering gis symptomatisk og støttende behandling. Ved overdosering anbefales monitorering av puls, blodtrykk og EKG.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre urologiske preparater, urologiske spasmolytika  
ATC-kode: G04BD12.

#### Virkningsmekanisme

Mirabegron er en potent og selektiv beta-3-adrenoseptoragonist. Mirabegron hadde avslappende virkning på den glatte muskulaturen i blæren hos rotte og isolert vev fra menneske, økte konsentrasjonen av syklisk adenosinmonofosfat (cAMP) i blærevevet hos rotte, og hadde blæreavslappende effekt i funksjonsmodeller av rotteblære. Mirabegron økte det gjennomsnittlige tømmevolumet per vannlating og reduserte hyppigheten av ikke-tømmende sammentrekninger, uten å påvirke tømme trykket eller residual urin i rottemodeller for overaktiv blære. I en apemodell viste mirabegron redusert tømme frekvens. Disse resultatene tyder på at mirabegron bedrer urinlagringsfunksjonen ved å stimulere beta-3-adrenoseptorene i blæren.

I lagringsfasen, når urin samles opp i urinblæren, dominerer den sympatiske nervestimuleringen. Noradrenalin frigjøres fra nerveterminalene og fører i hovedsak til aktivering av beta-adrenoseptorene i blæremuskulaturen, slik at den glatte muskulaturen i blæren slapper av. I tømme fasen kontrolleres blæren hovedsakelig av det parasympatiske nervesystemet. Acetylkolin, som frigjøres fra nerveterminalene i bekkenet, stimulerer de kolinerge M2- og M3-reseptorene og induserer sammentrekningen av blæren. Aktiveringen av M2-banen hemmer også beta-3-adrenoseptorinduserte økninger i cAMP. Beta-3-adrenoseptorstimulering bør derfor ikke påvirke tømme prosessen. Dette ble bekreftet hos rotter med partiell obstruksjon i ureter, der mirabegron reduserte hyppigheten av ikke-tømmende sammentrekninger uten å påvirke tømmevolum per vannlating, tømme trykk eller residualurinvolum.

#### Farmakodynamiske effekter

##### *Urodynamikk*

Betmiga i doser på 50 mg og 100 mg én gang daglig i 12 uker til menn med vannlatingssymptomer fra de nedre urinveiene (LUTS) og blæreobstruksjon (BOO) viste ingen effekt på cystometriparametrene og var sikker og ble tolerert godt. Effektene av mirabegron på maksimal strømningshastighet og detrusortrykk ved maksimal strømningshastighet ble undersøkt i denne urodynamiske studien på 200 mannlige pasienter med LUTS og BOO. Administrasjon av mirabegron i doser på 50 mg og 100 mg én gang daglig i 12 uker hadde ikke negativ påvirkning på den maksimale strømningshastigheten eller detrusortrykket ved maksimal strømningshastighet. I denne studien av mannlige pasienter med LUTS/BOO var den justerte gjennomsnittlige (SE) endringen i residualvolum etter tømning (ml) fra baseline til behandlingsslutt 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) for gruppene som fikk placebo, mirabegron 50 mg og mirabegron 100 mg.



### *Effekt på QT-intervallet*

Betmiga i doser på 50 mg eller 100 mg hadde ingen effekt på QT-intervallet med individuell korrigering for hjerterytme (QTcI-intervall) ved evaluering etter kjønn eller i forhold til hele gruppen.

En grundig QT-studie (TQT) (n = 164 friske mannlige og n = 153 friske kvinnelige frivillige med gjennomsnittsalder 33 år) evaluerte hvilken effekt gjentatt oral dosering av mirabegron i angitt dose (50 mg én gang daglig) og to supratherapeutiske doser (100 og 200 mg én gang daglig) hadde på QTcI-intervallet. De supratherapeutiske dosene utgjør henholdsvis omkring 2,6 og 6,5 ganger eksponeringen ved den terapeutiske dosen. En enkeltdose på 400 mg moxifloxacin ble benyttet som positiv kontroll. Hvert dosenivå av mirabegron og moxifloxacin ble evaluert i separate behandlingsarmer med placebo-kontroll (parallell crossover-studie). Hos både menn og kvinner som fikk mirabegron 50 mg og 100 mg, oversteg ikke øvre grense av det ensidige 95 % konfidensintervallet 10 msek. på noe tidspunkt for største gjennomsnittlige tids-matchede forskjell i QTcI-intervallet i forhold til placebo. Hos kvinner som fikk mirabegron i dosen 50 mg, var gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo i QTcI-intervallet 5 timer etter dosering 3,67 msek. (øvre grense av det ensidige 95 % CI 5,72 msek.). Hos menn var forskjellen 2,89 msek. (øvre grense av det ensidige 95 % CI 4,90 msek.). Ved en mirabegrondose på 200 mg, oversteg ikke QTcI-intervallet 10 msek. på noe tidspunkt hos menn, mens øvre grense av det ensidige 95 % konfidensintervallet hos kvinner oversteg 10 msek. mellom 0,5–6 timer, med en maksimal forskjell sammenlignet med placebo etter 5 timer, der den gjennomsnittlige effekten var 10,42 msek. (øvre grense av det ensidige 95 % CI 13,44 msek.) Resultatene for QTcF og QTcIf var konsistente med QTcI.

I denne TQT-studien økte mirabegron hjerterytmen ved EKG på en doseavhengig måte ved alle de undersøkte doseringsnivåene fra 50 mg til 200 mg. Den høyeste gjennomsnittlige forskjellen i hjerterytme sammenlignet med placebo varierte fra 6,7 slag/min. med mirabegron 50 mg, til 17,3 slag/min. med mirabegron 200 mg hos friske personer.

### *Effekter på pulsfrekvens og blodtrykk hos pasienter med OAB*

Hos OAB-pasienter (gjennomsnittsalder 59 år) som gjennom de tre 12-ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studiene fikk Betmiga 50 mg én gang daglig, ble det observert en økning i gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo på ca. 1 slag/min. for pulsfrekvens og ca. 1 mm Hg eller mindre i systolisk blodtrykk/diastolisk blodtrykk (SBP/DBP). Endringene i pulsfrekvens og blodtrykk er reversible når behandlingen avsluttes.

### *Effekt på intraokulært trykk (IOP)*

Mirabegron 100 mg én gang daglig økte ikke det intraokulære trykket hos friske personer etter 56 dagers behandling. I en fase 1-studie som undersøkte effekten av Betmiga på IOP ved bruk av Goldmann-tonometri hos 310 friske personer, var en dose mirabegron 100 mg non-inferior i forhold til placebo for det primære endepunktet for behandlingsforskjellen i gjennomsnittlig endring fra baseline til dag 56 i personenes gjennomsnittlige IOP; øvre grense av det tosidige 95 % CI av behandlingsforskjellen mellom mirabegron 100 mg og placebo var 0,3 mm Hg.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten til Betmiga ble undersøkt i tre 12-ukers randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, fase 3-studier for behandling av overaktiv blære med symptomer på urgency og økt hyppighet med eller uten inkontinens. Studien omfattet kvinnelige (72 %) og mannlige (28 %) pasienter med en gjennomsnittsalder på 59 år (spredning 18–95 år). Studiepopulasjonen bestod av ca. 48 % pasienter som ikke hadde fått behandling med antimuskarine legemidler tidligere, samt ca. 52 % pasienter som tidligere hadde fått behandling med antimuskarine legemidler. I en studie fikk 495 pasienter en aktiv kontroll (tolterodin depotformulering).

De ko-primære effektendepunktene var (1) endring fra baseline til behandlingsslutt i gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer og (2) endring fra baseline til behandlingsslutt i gjennomsnittlig antall vannlatinger per 24 timer basert på en 3-dagers vannlatingsdagbok. Mirabegron

demonstrerte større statistisk signifikante forbedringer enn placebo for både de ko-primære og de sekundære endepunktene (se tabell 2 og 3).

**Tabell 2: Ko-primære og utvalgte sekundære effektivitetsendepunkter ved behandlingsslutt for sammenstilte studier**

Parameter	Sammenstilte studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (ko-primære)</b>		
n	878	862
Gjennomsnitt baseline	2,73	2,71
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-1,10	-1,49
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo† (95 % CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-verdi	--	< 0,001#
<b>Gjennomsnittlig antall vannlatinger per 24 timer (FAS) (ko-primære)</b>		
n	1328	1324
Gjennomsnitt baseline	11,58	11,70
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-1,20	-1,75
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo† (95 % KI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-verdi	--	< 0,001#
<b>Gjennomsnittlig mengde tømt (ml) per vannlating (FAS) (sekundært)</b>		
n	1328	1322
Gjennomsnitt baseline	159,2	159,0
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	9,4	21,4
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo† (95 % KI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-verdi	--	< 0,001#
<b>Gjennomsnittlig urgency-nivå (FAS) (sekundært)</b>		
n	1325	1323
Gjennomsnitt baseline	2,39	2,42
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-0,15	-0,26
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo† (95 % KI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-verdi	--	< 0,001#
<b>Gjennomsnittlig antall urgency inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (sekundært)</b>		
n	858	834
Gjennomsnitt baseline	2,42	2,42
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-0,98	-1,38
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo† (95 % KI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-verdi	--	< 0,001#
<b>Gjennomsnittlig antall episoder med urgency grad 3 eller 4 per 24 timer (FAS) (sekundært)</b>		
n	1324	1320
Gjennomsnitt baseline	5,61	5,80
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-1,29	-1,93
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo† (95 % KI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-verdi	--	< 0,001#
<b>Behandlingstilfredshet – visuell analog skala (FAS) (sekundært)</b>		
n	1195	1189
Gjennomsnitt baseline	4,87	4,82
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	1,25	2,01
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo† (95 % KI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-verdi	--	< 0,001*

De sammenstilte studiene bestod av studiene 046 (Europa/Australia), 047 (Nord-Amerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

† Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baseline, kjønn og studie.

\* Statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 uten justering for multiplisitet.

# Statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 med justering for multiplisitet.

FAS: Fullt analysesett, alle randomiserte pasienter som tok minst 1 dose av legemidlet i den dobbeltblinde studien og som hadde en måling av vannlating i baseline-dagboken og minst 1 besøksdagbok med vannlatingmåling etter baseline.

FAS-I: Undersett av FAS som også hadde minst 1 inkontinensepisode i baseline-dagboken.

KI: Konfidensintervall

**Tabell 3: Ko-primære og utvalgte sekundære effektivitetsendepunkter ved behandlingsslutt for studiene 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>Gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (ko-primære)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Gjennomsnitt baseline	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % konfidensintervall	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
p-verdi	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Gjennomsnittlig antall vannlatinger per 24 timer (FAS) (ko-primære)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Gjennomsnitt baseline	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % konfidensintervall	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
p-verdi	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Gjennomsnittlig mengde tømt (ml) per vannlating (FAS) (sekundært)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Gjennomsnitt baseline	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7

Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % konfidensintervall	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
p-verdi	--	< 0,001#	<0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
<b>Gjennomsnittlig urgency-nivå (FAS) (sekundært)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Gjennomsnitt baseline	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % konfidensintervall	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
p-verdi	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
<b>Gjennomsnittlig antall urgency-inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (sekundært)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Gjennomsnitt baseline	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % konfidensintervall	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
p-verdi	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
<b>Gjennomsnittlig antall episoder med urgency grad 3 eller 4 per 24 timer (FAS) (sekundært)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Gjennomsnitt baseline	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % konfidensintervall	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
p-verdi	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Behandlingstilfredshet – visuell analog skala (FAS) (sekundært)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388

Gjennomsnitt baseline	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo‡	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % konfidensintervall	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
p-verdi	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baseline, kjønn og geografisk region.

\* Statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 uten justering for multiplisitet.

# Statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 med justering for multiplisitet.

‡ Ikke statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 med justering for multiplisitet.

FAS: Fullt analysesett, alle randomiserte pasienter som tok minst 1 dose av legemidlet i den dobbeltblinde studien og som hadde en måling av vannlating i baseline-dagboken og minst 1 besøksdagbok med vannlatingmåling etter baseline.

FAS-I: Undersett av FAS som også hadde minst 1 inkontinensepisode i baseline-dagboken.

Betmiga 50 mg én gang daglig var effektiv ved første målingstidspunkt i uke 4, og effekten ble opprettholdt gjennom hele den 12 uker lange behandlingsperioden. En randomisert, aktivt kontrollert, langsiktig studie viste at effekten ble opprettholdt gjennom en full 1-årig behandlingsperiode.

#### *Subjektiv forbedring i helse relaterte målinger av livskvalitet*

I de tre 12-ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studiene, førte behandling av symptomer på OAB med mirabegron én gang daglig til en statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo i de påfølgende helse relaterte målingene av livskvalitet: behandlingstilfredshet og symptomplager.

#### *Effekt hos pasienter med eller uten tidligere antimuskarin behandling mot OAB*

Effekt ble demonstrert hos pasienter med og uten tidligere antimuskarin behandling mot OAB. I tillegg hadde mirabegron effekt hos pasienter som tidligere hadde avbrutt antimuskarin behandling mot OAB på grunn av utilstrekkelig effekt (se tabell 4).

**Tabell 4: Ko-primære effektendepunkter for pasienter med tidligere antimuskarin behandling mot OAB**

Parameter	Sammenstilte studier (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
<b>Pasienter med tidligere antimuskarin behandling mot OAB</b>					
<b>Gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Gjennomsnitt baseline	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % konfidensintervall	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
<b>Gjennomsnittlig antall vannlatninger per 24 timer (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Gjennomsnitt baseline	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % konfidensintervall	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
<b>Pasienter med tidligere antimuskarin behandling mot OAB som avbrøt på grunn av utilstrekkelig effekt</b>					
<b>Gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I)</b>					
N	336	335	112	105	102
Gjennomsnitt baseline	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % konfidensintervall	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
<b>Gjennomsnittlig antall vannlatninger per 24 timer (FAS)</b>					
N	466	464	159	160	155
Gjennomsnitt baseline	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Gjennomsnittlig endring fra baseline†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % konfidensintervall	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

De sammenstilte studiene bestod av 046 (Europa/Australia), 047 (Nord-Amerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

† Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baseline, kjønn, studie, undergruppe, og undergruppe etter behandlingsinteraksjon for sammenstilte studier og minste kvadraters gjennomsnitt justert for baseline, kjønn, geografisk region, undergruppe, og undergruppe etter behandlingsinteraksjon for studie 046.

FAS: Fullt analysesett, alle randomiserte pasienter som tok minst 1 dose av legemidlet i den dobbeltblinde studien og som hadde en måling av vannlating i baseline-dagboken og minst 1 besøksdagbok med vannlatingmåling etter baseline.

FAS-I: Undersatt av FAS som også hadde minst 1 inkontinensepisode i baseline-dagboken.

## Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Betmiga i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved “Behandling av idiopatisk overaktiv blære” og “Behandling av nevrogen detrusor-overaktivitet” (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Etter oral administrasjon av mirabegron til friske frivillige absorberes mirabegron og når toppkonsentrasjon i plasma ( $C_{max}$ ) etter mellom 3 og 4 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten økte fra 29 % ved en dose på 25 mg til 35 % ved en dose på 50 mg. Gjennomsnittlig  $C_{max}$  og AUC økte mer enn doseproporsjonalt innenfor dosespekteret. I den totale populasjonen av menn og kvinner førte en dobling av dosen fra 50 mg til 100 mg mirabegron til en økning av  $C_{max}$  og  $AUC_{tau}$  på henholdsvis ca. 2,9 og 2,6 ganger, mens en 4 gangers økning i dosen fra 50 mg til 200 mg mirabegron økte  $C_{max}$  og  $AUC_{tau}$  med ca. 8,4 og 6,5 ganger. Steady state-konsentrasjoner oppnås i løpet av 7 dager ved dosering med mirabegron én gang daglig. Etter administrasjon én gang daglig, er eksponering av mirabegron i plasma ved steady state omkring det doble av det som er observert etter en enkeltdose.

### Effekt av mat på absorpsjonen

Administrasjon av en 50 mg tablett samtidig med et fettrikt måltid reduserte  $C_{max}$  og AUC for mirabegron med henholdsvis 45 % og 17 %. Et fettfattig måltid reduserte  $C_{max}$  og AUC for mirabegron med henholdsvis 75 % og 51 %. I fase 3-studiene ble mirabegron gitt til eller utenom måltid og viste både sikkerhet og effekt. Anbefalt dose av mirabegron kan derfor tas til eller utenom måltid.

### Distribusjon

Mirabegron blir omfattende distribuert. Distribusjonsvolum ved steady state ( $V_{ss}$ ) er ca. 1670 l. Mirabegron binder seg (ca. 71 %) til plasmaproteiner hos menneske og viser moderat affinitet for albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Mirabegron distribueres til erytrocytter. Erytrocytt-konsentrasjonene av  $^{14}C$ -mirabegron *in vitro* var omkring 2 ganger høyere enn i plasma.

### Biotransformasjon

Metaboliseringen av mirabegron involverer dealkylering, oksidering, (direkte) glukuronidering og amidhydrolyse. Mirabegron er den viktigste sirkulerende komponenten etter en enkeltdose av  $^{14}C$ -mirabegron. To hovedmetabolitter ble observert i plasma hos menneske; begge er fase 2-glukuronider som representerer 16 % og 11 % av den samlede eksponeringen. Disse metabolittene er ikke farmakologisk aktive.

Basert på *in vitro*-studier er det ikke sannsynlig at mirabegron hemmer metaboliseringen av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av følgende cytokrom P450-enzymmer: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1, ettersom mirabegron ikke hemmet aktiviteten til disse enzymene ved klinisk relevante konsentrasjoner. Mirabegron induserte ikke CYP1A2 eller CYP3A. Mirabegron forventes ikke å forårsake noen klinisk relevant hemming av den OCT-medierte legemiddeltransporten.

Selv om *in vitro*-studier tyder på at CYP2D6 og CYP3A4 har en rolle i den oksidative metaboliseringen av mirabegron, indikerer *in vivo*-resultater at disse isozymene spiller en begrenset rolle i den samlede eliminasjonen. Studier *in vitro* og *ex vivo* har vist at butyrylkolinesterase, UGT og



muligens alkoholdehydrogenase (ADH) er involvert i metaboliseringen av mirabegron, i tillegg til CYP3A4 og CYP2D6.

#### *CYP2D6-polymorfisme*

Hos friske personer med en genotype som gjør dem til dårlige metaboliserere av CYP2D6-substrater (brukt som surrogat for CYP2D6-hemming), var gjennomsnittlig  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  ved en enkeltdose på 160 mg av en (IR) mirabegronformulering 14 % og 19 % høyere enn hos ekstensive metaboliserere, noe som tyder på at genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal påvirkning på den gjennomsnittlige eksponeringen for mirabegron i plasma. Det forventes ingen interaksjon mellom mirabegron og en kjent CYP2D6-hemmer, og dette ble ikke studert. Ingen dosejustering er nødvendig for mirabegron ved administrasjon sammen med CYP2D6-hemmere eller til pasienter som er dårlige CYP2D6-metaboliserere.

#### Eliminasjon

Total kroppsclearance ( $CL_{tot}$ ) fra plasma er ca. 57 l/h. Terminal halveringstid ved eliminering ( $t_{1/2}$ ) er ca. 50 timer. Renal clearance ( $CL_R$ ) er ca. 13 l/h, noe som tilsvarer nesten 25 % av  $CL_{tot}$ . Renal eliminering av mirabegron skjer primært gjennom aktiv tubulær sekresjon samt glomerulær filtrasjon. Utskillelsen av uendret mirabegron i urin er doseavhengig og ligger mellom ca. 6,0 % etter en daglig dose på 25 mg og 12,2 % etter en daglig dose på 100 mg. Etter administrasjon av 160 mg  $^{14}C$ -mirabegron til friske frivillige, ble ca. 55 % av det radiomerkede funnet i urin og 34 % i faeces. Uendret mirabegron utgjorde 45 % av radioaktiviteten i urinen, noe som viser tilstedeværelse av metabolitter. Uendret mirabegron utgjorde majoriteten av den fekale radioaktiviteten.

#### Alder

$C_{max}$  og AUC for mirabegron og dens metabolitter etter flere orale doser til eldre frivillige ( $\geq 65$  år) var de samme som hos yngre frivillige (18–45 år).

#### Kjønn

$C_{max}$  og AUC er ca. 40 % til 50 % høyere hos kvinner enn hos menn. Kjønnforskjellene i  $C_{max}$  og AUC skyldes forskjeller i kroppsvekt og biotilgjengelighet.

#### Rase

Farmakokinetikken til mirabegron påvirkes ikke av rase.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Etter administrasjon av en enkeltdose på 100 mg Betmiga til frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR-MDRD 60 til 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), økte gjennomsnittlig  $C_{max}$  og AUC for mirabegron med 6 % og 31 % sammenlignet med frivillige med normal nyrefunksjon. Hos frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR-MDRD 30 til 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), økte  $C_{max}$  og AUC med henholdsvis 23 % og 66 %. Hos frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR-MDRD 15 til 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), var de gjennomsnittlige  $C_{max}$ - og AUC-verdiene 92 % og 118 % høyere. Mirabegron er ikke blitt studert hos pasienter med terminal nyresykdom (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) eller hos pasienter som trenger hemodialyse.

#### Nedsatt leverfunksjon

Etter administrasjon av en enkeltdose på 100 mg Betmiga til frivillige med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A), økte gjennomsnittlig  $C_{max}$  og AUC for mirabegron med 9 % og 19 % sammenlignet med frivillige med normal leverfunksjon. Hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), var de gjennomsnittlige  $C_{max}$ - og AUC-verdiene 175 % og 65 %

høyere. Mirabegron er ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier har identifisert målorganer for toksisitet som sammenfaller med de kliniske observasjonene. Forbigående økning i leverenzymmer og hepatocyttdringer (nekrose og reduksjon i glykogenpartikler) ble observert hos rotter. Økt hjerterytme ble observert hos rotter, kaniner, hunder og aper. Studier av gentoksisitet og karsinogenitet har ikke vist noe gentoksisk potensial *in vivo*.

Det ble ikke observert effekter på fertiliteten ved subletale doser (ekvivalent human dose var 19 ganger høyere enn maksimal anbefalt dose til mennesker (MHRD)). De viktigste funnene i studier av den embryoføtale utviklingen hos kanin omfattet misdannelser i hjertet (dilatert aorta, kardiomegali) ved systemisk eksponering, i en forekomst som var 36 ganger høyere enn det som ble observert ved MHRD. I tillegg ble det ved systemisk eksponering observert misdannelser i lungene (manglende aksessorisk lungelapp) og økt postimplantert tap hos kanin i en forekomst som var 14 ganger høyere enn det som ble observert ved MHRD, mens det ved systemisk eksponering hos rotte ble sett reversible effekter på ossifikasjonen (bølgete ribben, forsinket ossifikasjon, redusert antall ossifiserte sternebrae, metakarpi eller metatarsi) i en forekomst som var 22 ganger høyere enn det som ble observert ved MHRD. Den observerte embryoføtale toksisiteten forekom ved doser som var forbundet med maternal toksisitet. De kardiovaskulære misdannelsene som ble observert hos kanin, viste seg å være mediert via aktivering av beta 1-adrenoseptoren.

Farmakokinetiske studier gjennomført med radiomerket mirabegron har vist at morforbindelsen og/eller dens metabolitter utskilles i melk hos rotter i nivåer som er ca. 1,7 ganger høyere enn plasmanivået 4 timer etter administrasjon (se pkt. 4.6).

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Tablettkjerne

Makrogoler 8.000 and 2.000.000

Hydroksypropylcellulose

Butylhydroksytoluen

Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

##### Betmiga 25 mg depottabletter

Hypromellose 2910, 6 mPa.s

Makrogol 8.000

Gult jernoksid (E172)

Rødt jernoksid (E172)

##### Betmiga 50 mg depottabletter

Hypromellose 2910, 6 mPa.s

Makrogol 8.000

Gult jernoksid (E172)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke aktuelt.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

Holdbarhet etter åpning av flaske: 6 måneder

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminiumblister i kartong med 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 tabletter.

HDPE-flasker med barnesikker kork av polypropylen (PP) og silikagel (tørkemiddel) med 90 tabletter.

Hver kartong inneholder én flaske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europa B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/809/001 – 018

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 desember 2012

Dato for siste fornyelse: 18. september 2017

## **10. OPPDATERINGSDATO**

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Astellas Pharma Europa B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nederland

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 25 mg depottabletter  
mirabegron

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én tablett inneholder 25 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Svelg tablett hel. Skal ikke knuses.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP:



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europa B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

betmiga 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 50 mg depottabletter  
mirabegron

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én tablett inneholder 50 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Svelg tablett hel. Skal ikke knuses.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europa B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

betmiga 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 25 mg depottabletter  
mirabegron

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europa B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 50 mg depottabletter  
mirabegron

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europa B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG TIL FLASKER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 25 mg depottabletter  
mirabegron

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én tablett inneholder 25 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 depottabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Svelg tablett hel. Skal ikke knuses.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP:  
Brukes innen 6 måneder etter åpning av flasken.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europa B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/809/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

betmiga 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG TIL FLASKER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 50 mg depottabletter  
mirabegron

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én tablett inneholder 50 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 depottabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Svelg tablett hel. Skal ikke knuses.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP:  
Brukes innen 6 måneder etter åpning av flasken.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europa B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/809/014

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

betmiga 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 25 mg depottabletter  
mirabegron

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én tablett inneholder 25 mg mirabegron.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 depottabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Svelg tablett hel. Skal ikke knuses.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP:  
Brukes innen 6 måneder etter åpning av flasken.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europa B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/809/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT****17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE****18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 50 mg depottabletter  
mirabegron

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Én tablett inneholder 50 mg mirabegron

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

90 depottabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Svelg tablett hel. Skal ikke knuses.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP:  
Brukes innen 6 måneder etter åpning av flasken.

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Astellas Pharma Europa B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/809/014

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Betmiga 25 mg depottabletter Betmiga 50 mg depottabletter mirabegron

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Betmiga er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Betmiga
3. Hvordan du bruker Betmiga
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Betmiga
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Betmiga er og hva det brukes mot**

Betmiga inneholder virkestoffet mirabegron. Det er et middel som får urinblæren til å slappe av (en såkalt beta-3-adrenoseptoragonist) og som reduserer aktiviteten til en overaktiv blære og behandler de medfølgende symptomene.

Betmiga brukes til å behandle symptomer på overaktiv blære hos voksne, slik som:

- plutselig behov for å late vannet (kalt urgency)
- at du må late vannet oftere enn vanlig (kalt økt vannlatingsfrekvens)
- at du ikke klarer å kontrollere når du skal late vannet (kalt urge-inkontinens)

#### **2. Hva du må vite før du bruker Betmiga**

##### **Bruk ikke Betmiga**

- dersom du er allergisk overfor mirabegron eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har veldig høyt ukontrollert blodtrykk.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Betmiga:

- hvis du har problemer med å tømme blæren eller du har svak urinstråle, eller hvis du tar andre legemidler som behandling mot overaktiv blære, slik som antikolinerge legemidler
- hvis du har nyre- eller leverproblemer. Legen må kanskje redusere dosen, eller kan gi deg beskjed om at du ikke skal bruke Betmiga, særlig dersom du tar andre legemidler slik som itraconazol, ketokonazol (soppinfeksjoner), ritonavir (HIV/AIDS) eller klaritromycin (bakterielleinfeksjoner). Informer legen om hvilke legemidler du bruker.
- hvis du har unormale EKG-målinger (hjertereregistrering) som er kjent som QT-forlengelse, eller du tar legemidler som er kjent for å medføre dette, slik som
  - o legemidler som brukes mot unormal hjerterytme, som kinidin, sotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid og amiodaron.

- legemidler som brukes mot allergisk rhinitt.
- antipsykotiske legemidler (medisiner mot psykiske lidelser) slik som tioridazin, mesoridazin, haloperidol og klorpromazin.
- legemidler mot infeksjoner, slik som pentamidin, moxifloxacin, erytromycin og klaritromycin.

Mirabegron kan øke blodtrykket ditt eller forverre blodtrykket ditt dersom du allerede har eller tidligere har hatt høyt blodtrykk. Det anbefales at legen din sjekker blodtrykket ditt mens du tar mirabegron.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år, fordi sikkerheten og effekten av Betmiga i denne aldersgruppen ikke har blitt fastslått.

### **Andre legemidler og Betmiga**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Betmiga kan påvirke hvordan andre medisiner virker, og andre medisiner kan påvirke hvordan dette legemidlet virker.

- Si fra til legen hvis du bruker tioridazin (et legemiddel som brukes mot psykiske lidelser), propafenon eller flekainid (legemidler som brukes ved unormal hjerterytme), imipramin eller desipramin (legemidler som brukes mot depresjon). Disse legemidlene kan føre til at dosen må justeres av legen.
- Si fra til legen hvis du bruker digoksin (et legemiddel mot hjertesvikt eller unormal hjerterytme). Mengden av dette legemidlet i blodet måles hos legen. Hvis konsentrasjonene i blodet ligger utenfor grenseverdiene, kan legen justere digoksindosen.
- Si fra til legen hvis du bruker dabigatraneteksilat (et legemiddel som brukes for å redusere risikoen for at blodårer i hjernen eller kroppen blokkeres på grunn av blodpropp hos voksne pasienter med unormal hjerterytme (atrieflimmer) og andre risikofaktorer). Dette legemidlet kan gjøre det nødvendig for legen å justere dosen.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, bør du ikke bruke Betmiga.

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du ammer.

Det er sannsynlig at dette legemidlet går over i morsmelk. Du og legen bør avgjøre om du skal bruke Betmiga eller amme. Du bør ikke gjøre begge deler.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Det finnes ingen informasjon som tyder på at dette legemidlet påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **3. Hvordan du bruker Betmiga**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig som legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én 50 mg tablett tatt gjennom munnen én gang daglig. Dersom du har nyre- eller leverproblemer, kan det være at legen må redusere dosen til én 25 mg tablett tatt gjennom munnen én gang daglig. Du bør ta legemidlet med vann og svelge tablett hel. Ikke knus eller tygg tablett. Betmiga kan tas til eller utenom måltid.

### **Dersom du tar for mye av Betmiga**



Dersom du har tatt flere tabletter enn du har fått beskjed om å ta, eller hvis noen andre tar dine tabletter, skal du umiddelbart kontakte lege, apotek eller sykehus og be om råd.

Symptomer på overdose kan omfatte kraftig hjertebank, økt puls eller økt blodtrykk.

#### **Dersom du har glemt å ta Betmiga**

Dersom du glemmer å ta medisinen, skal du ta den så snart du husker det. Hvis det er mindre enn 6 timer til neste dose, skal du hoppe over dosen og fortsette å ta medisinen på det vanlige tidspunktet.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Rådfør deg med lege og følg rådene du blir gitt dersom du glemmer å ta flere doser.

#### **Dersom du avbryter behandling med Betmiga**

Du må ikke slutte å ta Betmiga dersom du ikke ser noen umiddelbar effekt. Urinblæren trenger kanskje litt tid til å tilpasse seg. Du må fortsette å ta tablettene. Du må ikke slutte å ta dem når plagene med urinblæren bedrer seg. Dersom behandlingen avbrytes, kan det gjøre at symptomene på overaktiv blære kommer tilbake.

Ikke slutt å ta Betmiga uten først å rådføre deg med legen, fordi symptomene på overaktiv blære da kan komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De alvorligste bivirkningene kan omfatte uregelmessig hjerterytme (atrieflimmer). Dette er en mindre vanlig bivirkning (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer), men hvis du får denne bivirkningen, skal du slutte å ta legemidlet umiddelbart og oppsøke øyeblikkelig hjelp.

Si fra til legen dersom du får hodepine, særlig akutt, migrenelignende (bankende) hodepine. Dette kan være tegn på alvorlig forhøyet blodtrykk.

Andre bivirkninger:

#### **Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Økt hjerterytme (takykardi)
- Infeksjon i kanalene som transporterer urin (urinveisinfeksjoner)
- Kvalme
- Forstoppelse
- Hodepine
- Diaré
- Svimmelhet

#### **Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)**

- Urinblæreinfeksjon (cystitt)
- Følelse av dine egne hjerteslag (palpitasjoner)
- Infeksjon i skjeden
- Fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- Mageinfeksjon (gastritt)
- Hevelser i leddene
- Kløe i underlivet (vulvovaginal pruritus)
- Økt blodtrykk
- Forhøyede leverenzzymer (GGT, ASAT og ALAT).

- Kløe, utslett eller elveblest (urtikaria, utslett, makuløst utslett, papuløst utslett, pruritus)

#### **Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer )**

- Hevelse i øyelokket (øyelokkødem)
- Hevelse i leppene (leppeødem)
- Hevelse i de dypere lagene av huden på grunn av væskeansamling, noe som kan påvirke en hvilken som helst del av kroppen, deriblant ansikt, tunge eller svelg, og som kan føre til pustevansker (angioødem)
- Små purpurfargede prikker i huden (purpura)
- Betennelse i de små blodkarene, som hovedsakelig påvirker huden (leukocytoklastisk vaskulitt)
- Manglende evne til å tømme blæren fullstendig (urinretensjon).

#### **Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)**

- Alvorlig forhøyet blodtrykk (hypertensiv krise)

#### **Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)**

- Søvnløshet
- Følelse av å være forvirret

Betmiga kan øke risikoen for at du ikke får tømt blæren dersom du har blæreobstruksjon eller dersom du tar andre legemidler som behandling mot overaktiv blære. Informer legen umiddelbart dersom du ikke er i stand til å tømme blæren.

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Betmiga**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken, blisteret eller flasken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Tablettene kan lagres i 6 måneder etter at flasken er åpnet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Betmiga**

- Virkestoff er mirabegron.  
Betmiga 25 mg filmdrasjerte depottabletter  
Én tablett inneholder 25 mg mirabegron.  
Betmiga 50 mg filmdrasjerte depottabletter  
Én tablett inneholder 50 mg mirabegron.
- Andre innholdsstoffer er:  
Tablettkjerne: Makrogoler, hydroksypropylcellulose, butylhydroksytoluen, magnesiumstearat

Filmdrasjering: Hypromellose, makrogol, gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172) (kun 25 mg tablett).

### **Hvordan Betmiga ser ut og innholdet i pakningen**

Betmiga 25 mg filmdrasjerte depottabletter er ovale, brune, filmdrasjerte tabletter, merket med firmalogo og "325" på én side.

Betmiga 50 mg filmdrasjerte depottabletter er ovale, gule, filmdrasjerte tabletter, merket med firmalogo og "355" på én side.

Betmiga leveres i blisterpakninger som inneholder 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 tabletter og flasker av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med silikagel tørkemiddel og barnesikret kork, som inneholder 90 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført. Flasken vil kanskje ikke bli markedsført i ditt land.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

Astellas Pharma Europa B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet, kontakt den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Biocodex UABTel.: +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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel: +372 6 056 014

#### **Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

#### **Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

#### **Österreich**

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

**España**

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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

**VEDLEGG IV**  
**VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I**  
**VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for mirabegron har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Innehaveren av markedsføringstillatelsen har foretatt en samlet gjennomgang av tilfellene av forvirringstilstand ved hjelp av HLGTS Deliria (deriblant forvirring). Ingen av de 138 tilfellene som ble identifisert, ble betraktet som et indekstilfelle av innehaveren av markedsføringstillatelsen, og bare 55 tilfeller ble klassifisert som informative. Bare 14 av disse informative tilfellene ble beskrevet i detalj, fordi de ble betraktet som positivt informative tilfeller. Av disse tilfellene startet symptomene på forvirring hos 9 pasienter i løpet av første uke med mirabegron, og alle hadde positiv seponering (dechallenge). De frisknet til kort tid etter seponering av mirabegron. Det fantes også et tilfelle med bekreftet positiv provokasjon (rechallenge) av symptomene etter tre ganger med oppstart av mirabegron. Blant tilfellene som innehaveren av markedsføringstillatelsen vurderte som informativt konfunderende tilfeller, fantes det dessuten et tilfelle av forvirring som ble forverret 2 dager etter oppstart av mirabegron, og i anamnesen forekom en lignende episode etter oppstart av mirabegron, 2 måneder før rapporten.

Kumulativt og ifølge oversiktstabellen var forvirringstilstand den hyppigst rapporterte alvorlige psykiatriske lidelsen (37 alvorlige rapporter, 18,5 % av de rapporterte alvorlige psykiatriske lidelsene).

Sammenfatningsvis, til tross for at majoriteten av pasientene hadde preeksisterende medisinske tilstander eller samtidig medisinerings som kan ha forårsaket forvirringstilstanden, fantes det noen tilfeller med kort tid til debut og positiv seponering og to tilfeller med positiv provokasjon (ett bekreftet og det andre mistenkt). Ifølge opplysningene i EVDAs var majoriteten av pasientene eldre, men det finnes også pasienter som ikke er eldre. Ifølge data etter markedsføring presentert i den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR), er det dessuten høy bruk av mirabegron hos eldre pasienter.

Etter gjennomgang av alle data bør forvirringstilstand derfor innlemmes i pkt. 4.8 i preparatomtalen med frekvens ukjent.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

### **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for mirabegron mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder mirabegron er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).