

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betmiga 25 mg depottabletter
Betmiga 50 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Betmiga 25 mg depottabletter
Varje tablett innehåller 25 mg mirabegron.

Betmiga 50 mg depottabletter
Varje tablett innehåller 50 mg mirabegron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Betmiga 25 mg depottabletter
Oval, brun tablett, märkt med företagets logga och "325" på samma sida.

Betmiga 50 mg depottabletter
Oval, gul tablett, märkt med företagets logga och "355" på samma sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symptomatisk behandling av trängningsinkontinens, ökad urineringsfrekvens och/eller trängningar, som kan förekomma hos vuxna patienter med syndromet överaktiv blåsa (OAB).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna (inklusive äldre patienter)

Den rekommenderade doseringen är 50 mg en gång dagligen.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njur- och leverfunktion

Betmiga har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (GFR < 15 ml/min/1,73 m² eller hos patienter som behöver hemodialys) eller med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och det rekommenderas därför inte för användning hos dessa patientgrupper (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Följande tabell visar daglig dosrekommendation för personer med nedsatt njur- eller leverfunktion utan eller med närvaro av starka CYP3A-hämmare (se avsnitten 4.4, 4.5 och 5.2).

Tabell 1: Daglig dosrekommendation för personer med nedsatt njur- eller leverfunktion i närvaro eller frånvaro av starka CYP3A-hämmare

		Starka CYP3A hämmare ⁽³⁾	
		Utan hämmare	Med hämmare
Nedsatt njurfunktion ⁽¹⁾	Lindrig	50 mg	25 mg
	Måttlig	50 mg	25 mg
	Svår	25 mg	Rekommenderas inte
Nedsatt leverfunktion ⁽²⁾	Lindrig	50 mg	25 mg
	Måttlig	25 mg	Rekommenderas inte

1. Lindrig: GFR 60 till 89 ml/min/1,73 m²; måttlig: GFR 30 to 59 ml/min/1,73 m²; svår: GFR 15 till 29 ml/min/1,73 m².
2. Lindrig: Child-Pugh klass A; Måttlig: Child-Pugh klass B.
3. Starka CYP3A hämmare, se avsnitt 4.5.

Kön

Ingen dosjustering krävs beroende på kön.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för mirabegron hos barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tabletten ska tas med vätska, sväljas hela och får inte tuggas, delas eller krossas. Den kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Svår okontrollerad hypertoni definierad som systoliskt blodtryck ≥ 180 mm Hg och/eller diastoliskt blodtryck ≥ 110 mm Hg.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Betmiga har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (GFR < 15 ml/min/1,73 m² eller hos patienter som behöver hemodialys) och rekommenderas därför inte för användning hos denna patientgrupp. Data är begränsade för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till 29 ml/min/1,73 m²); baserat på en farmakokinetisk studie (se avsnitt 5.2) rekommenderas dosreduktion till 25 mg för denna patientgrupp. Detta läkemedel rekommenderas inte för användning hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till 29 ml/min/1,73 m²) som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Betmiga har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) och rekommenderas därför inte för användning hos denna patientgrupp. Detta läkemedel rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.5).

Högt blodtryck

Mirabegron kan öka blodtrycket. Blodtrycket bör kontrolleras före behandlingsstart och regelbundet under behandling med mirabegron, speciellt hos patienter med hypertoni.

Data är begränsade hos patienter med hypertoni stadium 2 (systoliskt blodtryck \geq 160 mm Hg eller diastoliskt blodtryck \geq 100 mm Hg).

Patienter med medfödd eller förvärvad QT-förlängning

Betmiga har vid terapeutiska doser, inte visats ge kliniskt relevant QT-förlängning i kliniska studier (se avsnitt 5.1). Då patienter med en känd anamnes på QT-förlängning eller patienter som tar läkemedel kända för att förlänga QT-intervallet emellertid inte ingick i dessa studier är effekten av mirabegron hos dessa patienter inte känd. Försiktighet bör iaktas vid administrering av mirabegron till dessa patienter.

Patienter med obstruktion av de nedre urinvägarna och patienter som tar antimuskarina läkemedel mot OAB

Urinretention hos patienter med obstruktion av de nedre urinvägarna (BOO) och hos patienter som tar antimuskarina läkemedel för behandling av OAB har rapporterats efter marknadsföring hos patienter som tar mirabegron. En kontrollerad klinisk säkerhetsstudie på patienter med BOO visade inte en ökad urinretention hos patienter behandlade med Betmiga. Betmiga ska emellertid ges med försiktighet till patienter med klinisk signifikant BOO. Betmiga skall även ges med försiktighet till patienter som tar antimuskarina läkemedel för behandling av OAB.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro data

Mirabegron transporteras och metaboliseras via flera vägar. Mirabegron är ett substrat för cytokrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylkolinesteras, uridin-difosfo-glukuronyltransferas (UGT), effluxa transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) och de influxa organiska katjontransportörerna (OCT) OCT1, OCT2 och OCT3. Studier av mirabegron med humana levermikrosomer och rekombinanta humana CYP enzymer visade att mirabegron är en måttlig och tidsberoende hämmare av CYP2D6 och en svag hämmare av CYP3A. Mirabegron hämmade P-gp-medierad läkemedelstransport vid höga koncentrationer.

In vivo data

Läkemedelsinteraktioner

Effekten på farmakokinetiken för mirabegron vid samtidigt administrerade läkemedel respektive effekten av mirabegron på farmakokinetiken hos andra läkemedel studerades i endos- och flerdosstudier. De flesta läkemedelsinteraktioner studerades genom att ge en dos på 100 mg mirabegron i form av OCAS-tabletter (oralt kontrollerat absorptionssystem). I interaktionsstudier med mirabegron och metoprolol respektive metformin användes mirabegron med omedelbar frisättning (IR) 160 mg.

Kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner mellan mirabegron och läkemedel som hämmar, inducerar eller utgör ett substrat för CYP-isozymer eller transportörer förväntas inte ske, förutom den hämmande effekten av mirabegron på CYP2D6-substrats metabolism.

Effekt från enzymhämmare

Mirabegrons exponering (AUC) ökade 1,8-faldigt i närvaro av den starka CYP3A/P-gp-hämmaren ketokonazol hos friska frivilliga. Ingen dosjustering behövs när Betmiga kombineras med hämmare av CYP3A och/eller P-gp. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (GFR 30 till 89 ml/min/1,73 m²) eller lätt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass A) som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare såsom itraconazol, ketokonazol, ritonavir och klaritromycin, rekommenderas dock en dos på 25 mg en gång dagligen med eller utan föda (se avsnitt 4.2). Betmiga rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 15 till 29 ml/min/1,73 m²) eller till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass B) som samtidigt får kraftiga CYP3A-hämmare (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Effekt av enzyminducerare

Substanser som inducerar CYP3A eller P-gp minskar plasmakoncentrationerna av mirabegron. Ingen dosjustering behövs för mirabegron när det administreras tillsammans med terapeutiska doser av rifampicin eller andra CYP3A- eller P-gp-inducerare.

CYP2D6-polymorfism

CYP2D6-genetisk polymorfism har minimal påverkan på den genomsnittliga plasmaexponeringen för mirabegron (se avsnitt 5.2). Interaktion mellan mirabegron och en känd CYP 2D6-hämmare förväntas inte och har inte studerats. Ingen dosjustering behövs för mirabegron när det administreras med CYP2D6-hämmare eller hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare.

Effekt av mirabegron på CYP2D6-substrat

Hos friska frivilliga är den hämmande effekten av mirabegron på CYP2D6 måttlig och aktiviteten hos CYP2D6 återfås inom 15 dagar efter utsättande av mirabegron. Flera en gång per dag-doseringar av mirabegron IR resulterade i en 90 % ökning av C_{\max} och en 229 % ökning av AUC för en engångsdos av metoprolol. Flera en gång per dag-doseringar av mirabegron resulterade i en 79 % ökning av C_{\max} och en 241 % ökning av AUC för en engångsdos av desipramin.

Försiktighet rekommenderas om mirabegron ges samtidigt med läkemedel med smalt terapeutiskt fönster och som i stor utsträckning metaboliseras av CYP2D6, t.ex. tioridazin, typ 1C-antiarytmika (t.ex. flekainid, propafenon) och tricykliska antidepressiva (t.ex. imipramin, desipramin). Försiktighet rekommenderas även om mirabegron ges samtidigt med CYP2D6-substrat som dostitreras individuellt.

Effekt av mirabegron på transportörer

Mirabegron är en svag hämmare av P-gp. Mirabegron ökade C_{\max} och AUC med 29 % respektive 27 %, av P-gp-substratet digoxin hos friska frivilliga. För patienter som sätts in på en kombination av mirabegron och digoxin, bör den lägsta dosen av digoxin förskrivas initialt. Serumdigoxin bör följas upp och användas för titrering av digoxindosen för att uppnå den önskade kliniska effekten. Möjlig hämning av P-gp på grund av mirabegron bör övervägas när Betmiga kombineras med känsliga P-gp-substrat, t.ex. dabigatran.

Övriga interaktioner

Inga kliniskt relevanta interaktioner har observerats när mirabegron gavs samtidigt med terapeutiska doser av solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin eller oralt kombinerat preventivmedel innehållande etinylöstradiol och levonorgestrel. Dosjustering rekommenderas inte.

Ökad exponering för mirabegron på grund av läkemedelsinteraktioner kan associeras med ökad puls.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Betmiga rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns begränsade data från behandling av Betmiga hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Mirabegron utsöndras i mjölk hos gnagare och förväntas därför utsöndras i modersmjölk (se avsnitt 5.3). Inga studier har genomförts för att bedöma effekten av mirabegron på amningen hos människor, förekomst i bröstmjölk eller dess effekt på det ammade barnet. Betmiga ska inte ges under amning.

Fertilitet

Det fanns inga behandlingsrelaterade effekter av mirabegron på fertiliteten hos djur (se avsnitt 5.3). Effekten av mirabegron på human fertilitet har inte fastställts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Betmiga har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten av Betmiga utvärderades hos 8433 patienter med OAB, varav 5648 fått minst en dos av mirabegron i fas 2/3 i kliniska programmet och 622 patienter fick Betmiga under minst 1 år (365 dagar). I de tre 12-veckors, fas 3, dubbelblinda, placebokontrollerade studierna, avslutade 88 % av patienterna behandlingen med detta läkemedel, och 4 % av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar. De flesta biverkningarna var milda till måttliga i svårighetsgrad.

Vanligaste biverkningarna som rapporterades hos patienter behandlade med Betmiga 50 mg under de tre 12-veckors, fas 3, dubbelblinda, placebokontrollerade studierna, var takykardi och urinvägsinfektioner. Frekvensen takykardi var 1,2 % hos patienter som fick Betmiga 50 mg. Takykardi ledde till avbrytande av behandling hos 0,1 % av patienterna som fick Betmiga 50 mg. Frekvensen av urinvägsinfektioner var 2,9 % hos patienter som fick Betmiga 50 mg. Urinvägsinfektioner ledde inte till avbrytande av behandling för någon av de patienter som fick Betmiga 50 mg. Allvarliga biverkningar inkluderade förmaksflimmer (0,2 %).

Biverkningar observerade under en 1-års (långtids) aktivt kontrollerad (muskarinantagonist) studie, var liknande i typ och svårighetsgrad som de som observerades i de tre 12-veckors fas 3 dubbelblinda, placebokontrollerade studierna.

Tabell över biverkningar

Tabellen nedan visar de biverkningar som observerats med mirabegron i de tre 12-veckors fas 3 dubbelblinda placebokontrollerade studier.

Frekvensen av biverkningar definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA Organklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektioner	Vaginala infektioner Cystit			
Psykiska störningar					Insomni* Förvirrings-tillstånd*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk* Yrsel*				
Ögon			Ögonlocks ödem		
Hjärtat	Takykardi	Palpitation Förmaksflimmer			
Blodkärl				Hypertensiv kris*	
Magtarmkanalen	Illamående* Obstipation* Diarré*	Dyspepsi Gastrit	Läppödem		
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria Utslag Makulära utslag Papulösa utslag Klåda	Leukocytoklastisk vaskulit Hudblödningar Angioödem*		
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Svullna leder			
Njurar och urinvägar			Urinretention*		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Vulvovaginal klåda			
Undersökningar		Förhöjt blodtryck Förhöjt GGT Förhöjt AST Förhöjt ALT			

*observerat efter marknadsintroduktion

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Mirabegron har administrerats till friska frivilliga i enstaka doser upp till 400 mg. Vid denna dos, rapporterades biverkningar inklusive hjärtklappning (hos 1 av 6 personer) och ökad puls som översteg 100 slag per minut (bpm) (hos 3 av 6 personer). Multipla doser av mirabegron på upp till 300 mg

dagligen i 10 dagar gav ökad puls och förhöjt systoliskt blodtryck vid administrering till friska frivilliga.

Behandling vid överdosering bör vara symptomatisk och understödande. Vid oavsiktlig överdosering rekommenderas övervakning av puls, blodtryck och EKG.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska spasmolytika, ATC-kod: G04BD12

Verkningsmekanism

Mirabegron är en potent och selektiv beta 3-adrenoceptoragonist. Mirabegron gav avslappning av glatt muskulatur i isolerad vävnad i urinblåsan hos råttor och människa, ökade koncentrationer av cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP) i blåsvävnad hos råttor och visade en relaxerande effekt på urinblåsan i en råttmodell. Mirabegron ökade genomsnittlig mängd tömd volym per blåstömning och minskade frekvensen av icke tömmande sammandragningar, utan att påverka tömningstryck eller residualurin i råttmodeller av överaktiv blåsa. I en apmodell visade mirabegron minskad tömningsfrekvens. Dessa resultat indikerar att mirabegron förbättrar funktionen för urinlagring genom att stimulera beta-3-adrenoceptorer i urinblåsan.

Under urinlagringsfasen när urin ansamlas i blåsan, dominerar sympatisk nervstimulering. Noradrenalin frigörs från nervändarna, vilket leder till övervägande beta-adrenoceptoraktivering i blåsans muskulatur och därmed blåsans glattmuskelrelaxation. Under urintömningsfasen, kontrolleras blåsan huvudsakligen av parasympatiska nervsystemet. Acetylkolin, frigörs från bäckenets nervterminaler, stimulerar kolinerga M2 och M3-receptorer och inducerar urinblåsans kontraktion. Aktiveringen av nervbanan för M2 hämmar även beta-3-adrenoceptorerna inducerade ökning av cAMP. Därför bör inte stimulering av beta-3-adrenoceptor störa tömningsprocessen. Detta bekräftades hos råttor med partiell urinrörsobstruktion, där mirabegron minskade frekvensen av icke-tömmande sammandragningar utan att påverka tömd volym per blåstömning, tömningstryck eller residualurin.

Farmakodynamisk effekt

Urodynamik

Betmiga vid doser på 50 mg och 100 mg en gång dagligen i 12 veckor till män med nedre urinvägssymtom (LUTS) och obstruktion av de nedre urinvägarna (BOO) visade ingen effekt på cystometriska parametrar och var säkert och väl tolererat. Effekterna av mirabegron på maximalt flöde och detrusortrycket vid maximalt flöde utvärderades i denna urodynamiska studie bestående av 200 manliga patienter med LUTS och BOO. Administrering av mirabegron vid doser på 50 mg och 100 mg en gång dagligen i 12 veckor, påverkade inte det maximala flödet eller detrusortrycket negativt vid maximal flödes hastighet. I denna studie hos män med LUTS/BOO, var förändringen i det justerade medelvärdet (SE) i volym postresidualurin (ml) från baslinjen till slutet av behandlingen, 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) för placebogruppen, behandlingsgrupperna mirabegron 50 mg och mirabegron 100 mg.

Effekt på QT-intervallet

Betmiga vid doser på 50 mg eller 100 mg hade ingen effekt på QT-intervallet individuellt korrigerat för hjärtfrekvens (QTc_i intervallet) när det utvärderades antingen efter kön eller gruppen som helhet.

I en grundlig QT (TQT) studie (n = 164 friska manliga och n = 153 friska frivilliga kvinnor med en medelålder på 33 år) utvärderades effekten av upprepade oral dosering av mirabegron med den indicerade dosen (50 mg en gång dagligen) och två supratherapeutiska doser (100 och 200 mg en gång dagligen) på QTc_i intervallet. De supratherapeutiska doserna utgjorde cirka 2,6- respektive 6,5-gånger exponeringen av den terapeutiska dosen. En singeldos på 400 mg moxifloxacin användes som positiv

kontroll. Varje dosnivå av mirabegron och moxifloxacin utvärderades i separata behandlingsarmar, inklusive placebokontroll (parallell cross-over design). För både män och kvinnor administrerades 50 mg och 100 mg mirabegron, den övre gränsen för det ensidiga 95 % konfidensintervallet översteg inte 10 msek vid någon tidpunkt, den största tidsskillnaden från placebo i QTci intervallet. Hos kvinnor administrerade med dosen 50 mg mirabegron, var den genomsnittliga skillnaden från placebo för QTci intervallet 5 timmar efter dosering, 3,67 msek (övre gränsen för det ensidiga 95 % CI 5,72 msek). Hos män var skillnaden 2,89 msek (övre gränsen för det ensidiga 95 % CI 4,90 msek). Vid en mirabegron dos på 200 mg, översteg inte QTci intervallet 10 ms vid någon tidpunkt hos män, medan för kvinnor vid det ensidiga 95 % konfidensintervall var den övre gränsen större än 10 msek mellan 0,5–6 timmar, med en maximal skillnad från placebo vid 5 timmar där den genomsnittliga effekten var 10,42 msek (övre gränsen för det ensidiga 95 % CI 13,44 msek). Resultat för QTcF och QTcif var förenliga med QTci.

I denna TQT studie ökade mirabegron hjärtfrekvensen på EKG på ett dosberoende sätt över det undersökta intervallet 50 mg till 200 mg. Den maximala genomsnittliga skillnaden från placebo i hjärtfrekvens varierade från 6,7 spm med mirabegron 50 mg upp till 17,3 spm med mirabegron 200 mg hos friska försökspersoner.

Effekter på puls och blodtryck hos patienter med OAB

I tre 12-veckors fas 3 dubbelblinda, placebokontrollerade studier fick OAB patienter (medelålder på 59 år) Betmiga 50 mg en gång dagligen. Där observerades en ökning av genomsnittlig skillnad från placebo på ca 1 spm för pulsfrekvens och cirka 1 mm Hg eller mindre av systoliskt blodtryck/diastoliskt blodtryck (SBP/DBP). Förändringar i puls och blodtryck är reversibla efter att behandlingen satts ut.

Effekten på det intraokulära trycket (IOP)

Mirabegron 100 mg en gång dagligen ökade inte IOP hos friska personer efter 56 dagars behandling. I en fas 1 studie för att bedöma effekten av Betmiga på IOP med Goldmann applanationstonometri hos 310 friska försökspersoner, var en dos av mirabegron 100 mg inte sämre än placebo för den primära ändpunkten för behandlingsskillnad av genomsnittlig förändring från baseline till dag 56 hos personer med normalt IOP; den övre gränsen för det dubbelsidiga 95 % CI av behandlingen mellan mirabegron 100 mg och placebo var 0,3 mm Hg.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt av Betmiga utvärderades i tre fas 3 randomiserade dubbelblinda, placebokontrollerade 12-veckors studier för behandling av överaktiv blåsa med symtom som urinträngningar och ökad urineringsfrekvens med eller utan inkontinens. Kvinnliga (72 %) och manliga (28 %) patienter med en medelålder på 59 år (mellan 18 till 95 år) inkluderades. Studiepopulationen bestod av cirka 48 % antimuskarina behandlingsnaiva patienter samt ca 52 % patienter som tidigare behandlats med antimuskarina läkemedel. I en studie fick 495 patienter en aktiv kontroll (tolterodin depotberedning).

De co-primära effektmåten var (1) ändring från utgångsläget (baseline) till slutet av behandlingen i medeltal inkontinensperioder per 24 timmar och (2) ändring från baseline till slutet av behandlingen i medeltal miktationer per 24 timmar baserat på en 3-dagars urineringsdagbok. Mirabegron visade statistiskt signifikant större förbättringar jämfört med placebo för både primära endpoints samt för sekundära endpoints (se tabell 2 och 3).

Tabell 2: Co-primära och sekundära effektmått efter behandlingens slut för poolade studier

Parameter	Poolade studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I) (co-primär)		
n	878	862
Genomsnittligt utgångsvärde	2,73	2,71
Genomsnittlig ändring från utgångsvärdet†	-1,10	-1,49

Genomsnittlig skillnad mot placebo† (95 % CI)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
p-värde	--	< 0,001#
Medeltal miktionser per 24 timmar (FAS) (co-primär)		
n	1328	1324
Genomsnittligt utgångsvärde	11,58	11,70
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,20	-1,75
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
p-värde	--	< 0,001#
Genomsnittlig volym (ml) per miktionser (FAS) (Sekundär)		
n	1328	1322
Genomsnittligt utgångsvärde	159,2	159,0
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	9,4	21,4
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	11,9 (8,3, 15,5)
p-värde	--	< 0,001#
Genomsnittlig nivå på urinträngningar (urge-episoder) (FAS) (Sekundär)		
n	1325	1323
Genomsnittligt utgångsvärde	2,39	2,42
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,15	-0,26
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-värde	--	< 0,001#
Genomsnittligt antal urge-episoder per 24 timmar (FAS-I) (Sekundär)		
n	858	834
Genomsnittligt utgångsvärde	2,42	2,42
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,98	-1,38
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
p-värde	--	< 0,001#
Genomsnittligt antal urge-episoder med grad 3 eller 4 per 24 timmar (FAS) (Sekundär)		
n	1324	1320
Genomsnittligt utgångsvärde	5,61	5,80
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,29	-1,93
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
p-värde	--	< 0,001#
Behandlingstillfredsställelse - visuell analog skala (FAS) (Sekundär)		
n	1195	1189
Genomsnittligt utgångsvärde	4,87	4,82
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	1,25	2,01
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo† (95 % CI)	--	0,76 (0,52, 1,01)
p-värde	--	< 0,001*

Poolade studierna 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika) och 074 (Europa/Nordamerika).

† Minsta kvadrat-skattning av medelvärde, justerad för baseline, kön och studie.

* Statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo på signifikansnivån 0,05 utan justering för multipla test.

Statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo på signifikansnivån 0,05 justerat för multipla test.

FAS: Full analysis set, alla randomiserade patienter som tagit minst 1 dos av studieläkemedlet i dubbel blindstudien och som hade ett miktionsmätvärde noterat i den inledande (baseline) dagboken och minst 1 miktionsmätvärde från dagbok efter baseline.

FAS-I: Delmängd av FAS som också hade minst 1 inkontinensperiod i den inledande (baseline) dagboken.

CI: Konfidensintervall

Tabell 3: Co-primära och sekundära effektmått efter behandlingens slut för studierna 046, 047 och 074

Parameter	Study 046			Study 047		Study 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I) (co-primär)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Genomsnittligt utgångsvärde	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Genomsnittlig skillnad jämfört mot 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-värde	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Medeltal miktionser per 24 timmar (FAS) (co-primär)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Genomsnittligt utgångsvärde	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Genomsnittlig skillnad jämfört mot 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-värde	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Genomsnittlig volym (ml) per miktionser (FAS) (Sekundär)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Genomsnittligt utgångsvärde	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Genomsnittlig skillnad jämfört mot 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-värde	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Genomsnittlig nivå på urinträngningar (urge-episoder) (FAS) (Sekundär)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Genomsnittligt utgångsvärde	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Genomsnittlig	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29

Parameter	Study 046			Study 047		Study 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
förändring från utgångsvärdet†							
Genomsnittlig skillnad jämfört mot 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-värde	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Genomsnittligt antal urge-episoder per 24 timmar (FAS-I) (Sekundär)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Genomsnittligt utgångsvärde	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Genomsnittlig skillnad jämfört mot 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-värde	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Genomsnittligt antal urge-episoder med grad 3 eller 4 per 24 timmar (FAS) (Sekundär)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Genomsnittligt utgångsvärde	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Genomsnittlig skillnad jämfört mot 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-värde	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Behandlingstillfredsställelse - visuell analog skala (FAS) (Sekundär)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Utgångsvärdet	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Genomsnittlig skillnad jämfört mot 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-värde	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Minsta kvadratskattning av medelvärde, justerad för baseline, kön, geografisk region.

* Statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo på signifikansnivån 0,05 utan justering för multipla test.

Statistiskt signifikant bättre jämfört med placebo på signifikansnivån 0,05 justerat för multipla test.

FAS: Full analysis set, alla randomiserade patienter som tagit minst 1 dos av studieläkemedlet i dubbel blindstudien och som hade ett miktions-mätvärde noterad i den inledande (baseline) dagboken och minst 1 miktionsmätvärde från besöksdagboken efter baseline.

FAS-I: Delmängd av FAS som också hade minst 1 inkontinensperiod i den inledande (baseline) dagboken.

Betniga 50 mg en gång dagligen var effektiv vid den först uppmätta tidpunkten i vecka 4, och effekten kvarstod under hela den 12-veckor långa behandlingsperioden. En randomiserad, aktivt kontrollerad, långtidsstudie visade att effekten bibehölls under hela den 1-åriga behandlingsperioden.

Subjektiv förbättring i hälsorelaterade livskvalitetsmätningar

Tre 12-veckors fas 3 dubbelblinda placebokontrollerade studier, för behandling av symtom på OAB med mirabegron en gång dagligen, resulterade i en statistiskt signifikant förbättring jämfört med placebo på följande hälsorelaterade livskvalitetsmätningar: behandlingstillfredsställelse och känsla av obehag.

Effekt hos patienter med eller utan tidigare OAB antimuskarinbehandling

Effekt visades hos patienter med eller utan tidigare OAB antimuskarinbehandling. Dessutom visade mirabegron effekt hos patienter som tidigare avbrutit OAB antimuskarinbehandling på grund av otillräcklig effekt (se tabell 4).

Tabell 4: Co-primära effektmått för OAB patienter med tidigare antimuskarinbehandling

Parameter	Poolade studier (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Patienter med tidigare OAB antimuskarinbehandling					
Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Genomsnittligt utgångsvärde	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % Konfidensintervall	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Medeltal miktionser per 24 timmar (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Genomsnittligt utgångsvärde	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % Konfidensintervall	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Patienter med tidigare OAB antimuskarinbehandling som avbröt p.g.a. otillräcklig effekt					
Medeltal inkontinensperioder per 24 timmar (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Genomsnittligt utgångsvärde	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % Konfidensintervall	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Medeltal miktionser per 24 timmar (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Genomsnittligt utgångsvärde	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99

Parameter	Poolade studier (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Genomsnittlig skillnad jämfört mot placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % Konfidensintervall	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Poolade studierna 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika) och 074 (Europa/Nordamerika).

† Minsta kvadrat-skattning av medelvärde, justerad för baseline, kön, studie, subgrupp och subgrupp efter interaktion med poolade studier och minsta kvadratskattning justerad för baseline, kön, geografisk region, subgrupp och subgrupp efter interaktion med studie 046.

FAS: Full analys set, alla randomiserade patienter som tagit minst 1 dos dubbelblint studieläkemedel och som hade ett miktionsmätvärde noterat i baseline dagboken och minst 1 miktionsmätvärde i besöksdagboken efter baseline.

FAS-I: Delmängd av FAS som också hade minst 1 inkontinensperiod i baseline dagboken.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Betmiga i en eller flera grupper av den pediatrika populationen för "Behandling av idiopatisk överaktiv blåsa" och "Behandling av neurogen överaktiv detrusor" (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av mirabegron hos friska frivilliga, absorberas mirabegron för att nå maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) mellan 3 och 4 timmar. Den absoluta biotillgängligheten ökade från 29 % vid en dos på 25 mg till 35 % vid en dos på 50 mg. Genomsnittligt C_{max} och AUC ökade mer än proportionellt med dosen över dosintervallet. I den totala populationen av män och kvinnor ökade C_{max} och AUC_{tau} cirka 2,9 respektive 2,6 gånger vid dubblerad dos från 50 mg till 100 mg mirabegron, medan en 4-faldig ökning av dosen från 50 mg till 200 mg mirabegron ökade C_{max} och AUC_{tau} med cirka 8,4-respektive 6,5-gånger. Steady state-koncentrationer uppnås inom 7 dagar vid dosering en gång dagligen med mirabegron. Efter administrering en gång dagligen är plasmaexponeringen av mirabegron vid steady state ungefär dubbelt så hög som efter en enda dos.

Effekt av föda på absorptionen

Samtidig administrering av en 50 mg tablett med en fettrik måltid reducerade C_{max} och AUC med 45 % respektive 17 % för mirabegron. En fettsnål måltid minskade C_{max} och AUC med 75 % respektive 51 % för mirabegron. I fas 3 studierna administrerades mirabegron med eller utan föda och både säkerhet och effektivitet uppvissades. Därför kan mirabegron tas med eller utan mat i rekommenderad dos.

Distribution

Mirabegron distribueras i stor utsträckning. Distributionsvolymen vid steady state (V_{ss}) är cirka 1670 liter. Mirabegron är bundet (cirka 71 %) till humana plasmaproteiner och visar måttlig affinitet för albumin och alfa-1-glykoprotein. Mirabegron distribueras till erythrocyter. *In vitro* erythrocytkoncentrationer av ^{14}C -mirabegron var ungefär 2-gånger högre än i plasma.

Metabolism

Mirabegron metaboliseras via flera vägar som involverar dealkylering, oxidering, (direkt)

glukuronidering och amidhydrolys. Mirabegron är den huvudsakliga cirkulerande komponenten efter en engångsdos av ^{14}C -mirabegron. Två huvudmetaboliter observerades i human plasma, båda är fas 2 glukuronider och utgör 16 % och 11 % av den totala exponeringen. Dessa metaboliter är farmakologiskt aktiva.

Baserat på *in vitro* studier är det osannolikt att mirabegron hämmar metabolismen av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras av följande cytokrom P450-enzym: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2E1, eftersom mirabegron inte hämmade aktiviteten av dessa enzymer vid kliniskt relevanta koncentrationer. Mirabegron inducerar inte CYP1A2 och CYP3A. Mirabegron förväntas inte orsaka kliniskt relevant hämning av OKT-medierad läkemedelstransport.

Även *in vitro* studier tyder på delaktighet av CYP2D6 och CYP3A4 i den oxidativa metabolismen av mirabegron, *in vivo* resultat indikerar att dessa isoenzymer spelar en begränsad roll i den totala elimineringen. *In vitro*- och *ex vivo* studier har visat på medverkan av butyrylkolinesteras, UGT och eventuellt alkoholdehydrogenas (ADH) i metabolismen av mirabegron, förutom av CYP3A4 och CYP2D6.

CYP2D6-polymorfism

Hos friska frivilliga som är genotypiskt långsamma metaboliserare av CYP2D6-substrat (används som ett surrogat för CYP2D6-hämning), var genomsnittligt C_{\max} och AUC_{inf} av en enda 160 mg dos mirabegron med IR 14 % respektive 19 % högre än för snabba metaboliserare, vilket indikerar på att CYP2D6-genetisk polymorfism har minimal påverkan på den genomsnittliga plasmaexponeringen för mirabegron. Interaktion mellan mirabegron med en känd CYP2D6-hämmare förväntas inte och har inte studerats. Ingen dosjustering behövs för mirabegron när det administreras med CYP2D6-hämmare eller till patienter som är långsamma CYP2D6 metaboliserare.

Eliminering

Totalclearance (Cl_{tot}) från plasma är cirka 57 l/timme. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är ca 50 timmar. Renalt clearance (CL_{R}) är cirka 13 l/timme, vilket motsvarar nästan 25 % av Cl_{tot} . Renal eliminering av mirabegron sker främst genom aktiv tubulär sekretion tillsammans med glomerulär filtration. Urinutsöndringen av oförändrat mirabegron är dosberoende och varierar från ca 6,0 % efter en daglig dos på 25 mg till 12,2 % efter en daglig dos på 100 mg. Efter administrering av 160 mg ^{14}C -mirabegron till friska frivilliga, återfanns cirka 55 % av den radioaktiva märkningen i urinen och 34 % i feces. Oförändrat mirabegron svarade för 45 % av radioaktiviteten i urin, vilket indikerar på förekomst av metaboliter. Oförändrat mirabegron stod för merparten av den fekala radioaktiviteten.

Ålder

C_{\max} och AUC för mirabegron och dess metaboliter efter upprepad dosering till äldre frivilliga personer (≥ 65 år) var liknande den som såg hos yngre frivilliga personer (18–45 år).

Kön

C_{\max} och AUC är ungefär 40 % till 50 % högre hos kvinnor än hos män. Könsskillnader i C_{\max} och AUC anses bero på skillnader i kroppsvikt och biotillgänglighet.

Ras

Farmakokinetiken för mirabegron påverkas inte av ras.

Nedsatt njurfunktion

Efter administrering av en engångsdos på 100 mg Betmiga till frivilliga försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR-MDRD 60 till 89 ml/min/1,73 m²), ökade genomsnittligt mirabegron C_{\max} och AUC med 6 % respektive 31 % jämfört med friska frivilliga med normal njurfunktion. Hos

frivilliga med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR-MDRD 30 till 59 ml/min/1,73 m²) ökade C_{max} och AUC med 23 % respektive 66 %. Hos frivilliga med gravt nedsatt njurfunktion (eGFR-MDRD 15 till 29 ml/min/1,73 m²), var C_{max} och AUC 92 % respektive 118 % högre. Mirabegron har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (GFR < 15 ml/min/1,73 m² eller hos patienter som behöver hemodialys).

Nedsatt leverfunktion

Efter administrering av en engångsdos 100 mg Betmiga hos frivilliga med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A), ökade genomsnittligt mirabegron C_{max} och AUC med 9 % respektive 19 % i förhållande till frivilliga med normal leverfunktion. Hos frivilliga med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) var C_{max} och AUC 175 % respektive 65 % högre. Mirabegron har inte studerats på patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier har identifierat målorgan för toxicitet som överensstämmer med kliniska observationer. Övergående ökning av leverenzymmer och hepatocytförändringar (nekros och minskning av glykogenpartiklar) sågs hos råttor. En ökning av hjärtfrekvensen observerades hos råttor, kaniner, hundar och apor. Genotoxicitet och karcinogenicitet har inte visat några genotoxiska eller karcinogena effekter *in vivo*.

Inga effekter på fertilitet sågs vid subletala doser (human-ekvivalent dos var 19 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen till människa (MHRD)). I de viktigaste resultaten av embryofetala utvecklingsstudier på kanin är missbildningar av hjärtat (dilaterad aorta, hjärtförstoring) vid systemiska exponeringar 36 gånger högre än vad som observerats vid MHRD. Dessutom har missbildningar i lungan (frånvarande accessoriskt lob i lungan) och ökad postimplantationsförlust observerats hos kanin vid systemiska exponeringar 14 gånger högre än vad som observerats vid MHRD, medan hos råttor noterades reversibla effekter på förbening (vådigt revben, försenad benbildning, minskat antal förbenade bröstben, metacarpi eller metatarsi) vid systemiska exponeringar 22 gånger högre än vad som observerats vid MHRD. Den embryofetala toxiciteten förekom vid doser som förknippas med maternell toxicitet. De kardiovaskulära missbildningar som observerats i kanin visades vara förmedlade via aktivering av beta-1-adrenoceptorn.

Farmakokinetiska studier utförda med radioaktivt märkt mirabegron har visat att modersubstansen och/eller dess metaboliter utsöndras i mjölken hos råttor vid nivåer som var ungefär 1,7 gånger högre än plasmanivåerna 4 timmar efter administrering (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Makrogol 8000 och 2 000 000
Hydroxipropylcellulosa
Butylhydroxitoluen
Magnesiumstearat

Filmdragering

Betmiga 25 mg depottabletter
Hypromellos 2910, 6 mPa.s
Makrogol 8000
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172)

Betmiga 50 mg depottabletter
Hyromellos 2910, 6 mPa.s
Makrogol 8000
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu-Alu blister i kartong innehållande 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 december 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 18 september 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Nederländerna

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel, anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betmiga 25 mg depottabletter
mirabegron

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 25 mg mirabegron.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Svälj tablett hel. Krossa inte.
Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

betmiga 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 50 mg mirabegron.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Svälj tablett hel. Krossa inte.
Läs bipacksedeln före användning.
För oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

betmiga 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer}
SN: {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betmiga 25 mg depottabletter
mirabegron

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Betmiga 25 mg depottabletter

Betmiga 50 mg depottabletter

mirabegron

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Betmiga är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Betmiga
3. Hur du tar Betmiga
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Betmiga ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Betmiga är och vad det används för

Betmiga innehåller den aktiva substansen mirabegron. Den har en muskelavslappande effekt på urinblåsan (en så kallad beta-3-adrenoceptoragonist), vilket minskar överaktiviteten hos urinblåsan och behandlar symptomen som uppkommer.

Betmiga används för behandling av symtomen på en överaktiv urinblåsa hos vuxna såsom att

- plötsligt vara tvungen att tömma urinblåsan (trängningar)
- tömma urinblåsan oftare än normalt (ökad urineringsfrekvens)
- inte kunna styra när man ska tömma urinblåsan (trängningsinkontinens).

2. Vad du behöver veta innan du använder Betmiga

Använd inte Betmiga:

- om du är allergisk mot mirabegron eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har mycket högt blodtryck som inte är under kontroll.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Betmiga

- om du har problem med att tömma din blåsa, om du har en svag urinstråle eller om du tar andra läkemedel för behandling av överaktiv blåsa såsom antikolinerga läkemedel.
- om du har njur- eller leverproblem. Din läkare kan behöva minska din dos eller kanske tala om för dig att inte ta Betmiga, särskilt om du tar andra läkemedel som itraconazol, ketokonazol (svampinfektioner), ritonavir (hiv/aids) eller klaritromycin (bakterieinfektioner). Tala om för din läkare vilka läkemedel du tar.
- om du har en EKG-avvikelse som kallas QT-förlängning eller om du tar något läkemedel känt för att orsaka detta såsom
 - o läkemedel som används för behandling av onormal hjärtrytm såsom kinidin, sotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid och amiodaron
 - o läkemedel för allergisk rinit
 - o antipsykotiska läkemedel (läkemedel mot psykiska sjukdomar), såsom tioridazin, mesoridazin, haloperidol och klorpromazin

- läkemedel mot infektioner såsom pentamidin, moxifloxacin, erytromycin och klaritromycin.

Mirabegron kan leda till att blodtrycket ökar eller till att blodtrycket försämras om du tidigare har haft högt blodtryck. Läkaren bör kontrollera blodtrycket under den tid du tar mirabegron.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år då säkerhet och effekt av Betmiga i denna åldersgrupp inte har fastställts.

Andra läkemedel och Betmiga

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Betmiga kan påverka hur andra läkemedel fungerar och andra läkemedel kan påverka hur detta läkemedel fungerar.

- Tala om för din läkare om du använder tioridazin (ett läkemedel för psykiska sjukdomar), propafenon eller flekainid (läkemedel för onormal hjärtrytm), imipramin eller desipramin (läkemedel mot depression). Dessa specifika läkemedel kan kräva dosanpassning av din läkare.
- Tala om för din läkare om du använder digoxin (läkemedel mot hjärtsvikt eller onormal hjärtrytm). Blodnivåer av detta läkemedel mäts av din läkare. Om blodtrycket är för högt, kan din läkare behöva justera dosen av digoxin.
- Tala om för din läkare om du använder dabigatranetexilat (ett läkemedel som används för att minska risken för att det ska bildas blodproppar som täpper till blodkärl i hjärnan eller i kroppen hos vuxna patienter med onormal hjärtrytm (förmaksflimmer) och ytterligare riskfaktorer. Detta läkemedel kan kräva dosanpassning av din läkare.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn ska du inte ta Betmiga.

Om du ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du börjar ta detta läkemedel.

Det är troligt att detta läkemedel passerar över till bröstmjölk. Du och din läkare ska avgöra om du ska ta Betmiga eller amma. Du bör inte göra båda.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns ingen information som tyder på att detta läkemedel påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur du tar Betmiga

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en 50 mg Betmiga tablett som intas via munnen en gång dagligen. Om du har njur- eller leverproblem kan din läkare behöva minska dosen till en 25 mg Betmiga tablett, som intas via munnen en gång dagligen. Du bör ta detta läkemedel med vätska och svälja tabletten hel. Tabletten får inte krossas eller tuggas. Betmiga kan tas med eller utan mat.

Om du har tagit för stor mängd av Betmiga

Om du har tagit fler tabletter än du har blivit tillsagd att ta, eller om någon annan av misstag tar dina tabletter, kontakta omedelbart läkare, apotek eller sjukhus för rådgivning.

Symtom på överdosering kan vara kraftfulla hjärtslag, ökad puls eller förhöjt blodtryck.

Om du har glömt att ta Betmiga

Om du glömmet att ta ditt läkemedel, ta den glömda dosen så snart du kommer ihåg. Om det är mindre än 6 timmar innan nästa schemalagda dos, hoppa över dosen och fortsätt att ta ditt läkemedel vid den vanliga tidpunkten.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du glömmet flera doser, kontakta din läkare och följ de råd som ges till dig.

Om du slutar att ta Betmiga

Avbryt inte behandlingen med Betmiga för tidigt om du inte ser en omedelbar effekt. Urinblåsan kan behöva lite tid att anpassa sig. Du ska fortsätta att ta tablettarna. Sluta inte att ta dem när besvären från urinblåsan förbättras. Att avsluta behandlingen kan resultera i att symtom på överaktiv blåsa återkommer.

Sluta inte att ta Betmiga utan att först tala med din läkare, eftersom dina symtom på överaktiv blåsa kan komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De allvarligaste biverkningarna kan vara oregelbunden hjärtrytm (förmaksflimmer). Detta är en mindre vanlig biverkning (förekommer hos upp till 1 av 100 personer), om denna biverkan uppstår, sluta omedelbart ta medicinen och kontakta läkare omgående.

Om du får huvudvärk, speciellt plötslig migränliknande (bultande) huvudvärk, kontakta din läkare. Detta kan vara tecken på kraftigt förhöjt blodtryck.

Andra biverkningar är:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Snabba hjärtslag (takykardi)
- Urinvägsinfektion
- Illamående
- Förstoppning
- Huvudvärk
- Diarré
- Yrsel

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Blåskatarr (cystit)
- Hjärtklappning (palpitation)
- Vaginal infektion
- Matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- Infektion i magen (gastrit)
- Ledsvullnad
- Klåda i vulva eller vagina (vulvovaginal puritis)
- Förhöjt blodtryck
- Ökning av leverenzymmer (GGT, ASAT och ALAT)
- Klåda, utslag eller nässelutslag (urtikaria, utslag, makulära utslag, papulösa utslag, klåda)

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer)

- Svullnad av ögonlocket (ögonlocksödem)

- Svullnad av läppen (läppödem)
- Svullnad av de djupare hudlagren orsakad av en ansamling vätska som kan påverka någon del av kroppen inklusive ansikte, tunga eller svalg och kan orsaka andningssvårigheter (angioödem)
- Små lila fläckar på huden (purpura)
- Inflammation i små blodkärl framförallt i huden (leukocytoklastisk vaskulit)
- Oförmåga att tömma urinblåsan helt (urinretention)

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- Mycket högt blodtryck

Har rapporterats (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Sömnproblem
- Förvirring

Betmiga kan öka sannolikheten för att du inte kan tömma din blåsa om du har ett hinder i de nedre urinvägarna eller om du tar andra läkemedel för att behandla överaktiv blåsa. Tala genast med din läkare om du inte kan tömma din blåsa.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Betmiga ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är mirabegron.
Betmiga 25 mg depottabletter
Varje tablett innehåller 25 mg mirabegron.
Betmiga 50 mg depottabletter
Varje tablett innehåller 50 mg mirabegron.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärnan: Makrogol, hydroxipropylcellulosa, butylhydroxitoluen, magnesiumstearat.
Filmdragering: Hypromellos, makrogol, järnoxid gul (E172), järnoxid röd (E172) (endast 25 mg).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Betmiga 25 mg filmdragerade depottabletter: Ovala, bruna filmdragerade tabletter, märkta med företagets logga och "325" på samma sida.

Betmiga 50 mg filmdragerade depottabletter: Ovala, gula filmdragerade tabletter, märkta med företagets logga och "355" på samma sida.

Betniga tillhandahålls i förpackningar i aluminium-aluminium blister innehållande 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 4343 0355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

Polska

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

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 SIA
Tel: +371 67 619365

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 (Northern Ireland)

Astellas Pharma Co., Limited
Free call from Northern Ireland: 0800 783 5018
International number: +353 (0)1 4671555

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.