

## **ANHANG I**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Betmiga 50 mg Retardtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Betmiga 25 mg Retardtabletten:

Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.

Betmiga 50 mg Retardtabletten:

Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette.

Betmiga 25 mg Retardtabletten:

Ovale, braune Tablette, geprägt mit Firmenlogo und „325“ auf einer Seite.

Betmiga 50 mg Retardtabletten:

Ovale, gelbe Tablette, geprägt mit Firmenlogo und „355“ auf einer Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Überaktive Blase bei Erwachsenen

Betmiga Retardtabletten sind angezeigt zur symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, *overactive bladder*) auftreten können.

Neurogene Detrusorhyperaktivität bei Kindern und Jugendlichen

Betmiga Retardtabletten sind angezeigt zur Behandlung von neurogener Detrusorhyperaktivität (NDO, *neurogenic detrusor overactivity*) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Überaktive Blase

*Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)*

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich.

Neurogene Detrusorhyperaktivität bei Kindern und Jugendlichen

Pädiatrische Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit NDO können je nach ihrem Körpergewicht Betmiga Retardtabletten oder Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen

erhalten. Die Retardtabletten können Patienten ab 35 kg Körpergewicht verabreicht werden; das Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen wird für Patienten mit einem Körpergewicht unter 35 kg empfohlen. Patienten, die 6 ml Suspension zum Einnehmen erhalten haben, können auf eine Tablettendosis von 25 mg umgestellt werden und Patienten, die 10 ml Suspension zum Einnehmen erhalten haben, können auf eine Tablettendosis von 50 mg umgestellt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis von Betmiga Retardtabletten beträgt 25 mg einmal täglich und sollte zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Dosis nach 4 bis 8 Wochen auf höchstens 50 mg einmal täglich, zusammen mit Nahrung, erhöht werden. Während einer Langzeittherapie sollten die Patienten regelmäßig hinsichtlich der Fortsetzung der Behandlung und einer potenziellen Dosisanpassung beurteilt werden. Diese Beurteilung sollte mindestens einmal jährlich oder, falls indiziert, häufiger durchgeführt werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ausgelassene Dosen nachträglich einzunehmen, es sei denn, seit dem versäumten Zeitpunkt der Einnahme sind bereits mehr als 12 Stunden vergangen. Falls bereits mehr als 12 Stunden vergangen sind, kann die ausgelassene Dosis übersprungen werden. Die nächste Dosis sollte dann wieder zum regulären Zeitpunkt eingenommen werden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion*

Betmiga wurde nicht an Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dialysepflichtigen Patienten oder Patienten mit einer starken Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die folgende Tabelle enthält die empfohlenen Tagesdosen für erwachsene OAB-Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

**Tabelle 1: Empfohlene Tagesdosen für erwachsene OAB-Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion**

Parameter	Klassifikation	Dosis (mg)
Einschränkung der Nierenfunktion <sup>(1)</sup>	Leicht/mäßig*	50
	Stark**	25
	ESRD	Nicht empfohlen
Einschränkung der Leberfunktion <sup>(2)</sup>	Leicht*	50
	Mäßig**	25
	Stark	Nicht empfohlen

1. Leicht/mäßig: eGFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; stark: eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

2. Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B; stark: Child-Pugh-Klasse C.

\* Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion oder mit leichter Einschränkung der Leberfunktion, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis höchstens 25 mg.

\*\* Nicht empfohlen zur Anwendung bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion oder mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten.

Die folgende Tabelle enthält die empfohlenen Tagesdosen für pädiatrische NDO-Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion und einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Tabelle 2: Empfohlene Tagesdosen für pädiatrische NDO-Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion und einem Körpergewicht von 35 kg oder mehr**

Parameter	Klassifikation	Anfangsdosis (mg)	Maximale Dosis (mg)
Einschränkung der Nierenfunktion <sup>(1)</sup>	Leicht/mäßig*	25	50
	Stark**	25	25
	ESRD ( <i>end stage renal disease</i> )	Nicht empfohlen	
Einschränkung der Leberfunktion <sup>(2)</sup>	Leicht*	25	50
	Mäßig**	25	25
	Stark	Nicht empfohlen	

1. Leicht/mäßig: eGFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; stark: eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es ist keine Dosisanpassung notwendig für Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion.

2. Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B; stark: Child-Pugh-Klasse C.

\* Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion oder mit leichter Einschränkung der Leberfunktion, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis nicht mehr als die Anfangsdosis.

\*\* Nicht empfohlen zur Anwendung bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion oder mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten.

#### *Geschlecht*

Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung notwendig.

#### *Kinder und Jugendliche*

#### Überaktive Blase

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirabegron bei Kindern unter 18 Jahren mit OAB ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Neurogene Detrusorhyperaktivität

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirabegron bei Kindern unter 3 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

#### Art der Anwendung

##### *Überaktive Blase bei Erwachsenen*

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

##### *Neurogene Detrusorhyperaktivität bei Kindern und Jugendlichen*

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit ESRD ( $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oder dialysepflichtigen Patienten untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion ( $\text{eGFR}$  15 bis  $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer pharmakokinetischen Studie (siehe Abschnitt 5.2) wird in dieser Population eine Dosis von 25 mg einmal täglich empfohlen. Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion ( $\text{eGFR}$  15 bis  $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Dieses Arzneimittel wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) empfohlen, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

##### Hypertonie

###### *Überaktive Blase bei Erwachsenen*

Mirabegron kann den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung mit Mirabegron gemessen werden, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie.

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 (systolischer Blutdruck  $\geq 160 \text{ mmHg}$  oder diastolischer Blutdruck  $\geq 100 \text{ mmHg}$ ) vor.

###### *Neurogene Detrusorhyperaktivität bei Kindern und Jugendlichen*

Mirabegron kann bei pädiatrischen Patienten den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruckanstieg kann bei Kindern (im Alter von 3 bis unter 12 Jahren) höher ausfallen als bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren). Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung mit Mirabegron gemessen werden.

##### Patienten mit kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung

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

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

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### In-vitro-Daten

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

### In-vivo-Daten

#### *Arzneimittelwechselwirkungen*

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

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

#### *Einfluss von Enzyminhibitoren*

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

#### *Einfluss von Enzyminduktoren*

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

#### *CYP2D6-Polymorphismus*

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

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

Bei gesunden Probanden ist das hemmende Potential von Mirabegron auf CYP2D6 mäßig ausgeprägt und die CYP2D6-Aktivität erholt sich innerhalb von 15 Tagen nach Absetzen von Mirabegron. Die mehrmalige einmal tägliche Anwendung von schnell freisetzendem Mirabegron bewirkte nach einer

Einzeldosis Metoprolol einen Anstieg der  $C_{\max}$  von Metoprolol um 90 % und der AUC um 229 % und nach einer Einzeldosis Desipramin einen Anstieg der  $C_{\max}$  von Desipramin um 79 % und der AUC um 241 %.

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

#### *Einfluss von Mirabegron auf Transporter*

Mirabegron ist ein schwacher P-gp-Inhibitor. Bei gesunden Probanden erhöhte Mirabegron die  $C_{\max}$  und AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 29 % bzw. 27 %. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Betmiga und Digoxin beginnen, sollte initial die niedrigste Digoxin-Dosis verordnet werden.

Anschließend sollten die Digoxin-Serumkonzentrationen bestimmt werden, die dann die Grundlage für die Aufdosierung der Digoxin-Dosis bis zur gewünschten klinischen Wirkung bilden. Bei Kombination von Betmiga mit sensitiven P-gp-Substraten wie z. B. Dabigatran sollte die potenzielle Hemmung von P-gp durch Mirabegron berücksichtigt werden.

#### *Sonstige Wechselwirkungen*

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

#### Frauen im gebärfähigen Alter

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

#### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Datenmengen aus der Anwendung von Mirabegron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Betmiga wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

#### Stillzeit

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

Betmiga soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fertilität

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Betmiga wurde bei 8 433 erwachsenen Patienten mit OAB untersucht, von denen 5 648 im Rahmen des klinischen Studienprogramms Phase II/III mindestens eine Dosis Mirabegron erhielten und 622 Patienten für mindestens 1 Jahr (365 Tage) mit Betmiga behandelt wurden. In den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien schlossen 88 % der Patienten die Behandlung mit diesem Arzneimittel ab und 4 % brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt.

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

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

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.



<b>MedDRA-Systemorgan-klasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Vaginalinfektion Zystitis			
Psychiatrische Erkrankungen					Schlaflosigkeit* Verwirrheitszustand*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen* Schwindelgefühl*				
Augenerkrankungen			Augenlidödem		
Herzerkrankungen	Tachykardie	Palpitation Vorhofflimmern			
Gefäßerkrankungen				hypertensive Krise*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit* Obstipation* Diarrhoe*	Dyspepsie Gastritis	Lippenödem		
Leber- und Gallenerkrankungen		GGT erhöht AST erhöht ALT erhöht			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Urtikaria Ausschlag makulöser Ausschlag papulöser Ausschlag Pruritus	Leukozytoklastische Vaskulitis Purpura Angioödem*		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Gelenkschwellung			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention*		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus			
Untersuchungen		Blutdruck erhöht			

\* nach Markteinführung beobachtet

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Mirabegron Tabletten und Suspension zum Einnehmen wurde bei 86 pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit NDO in einer 52-wöchigen, offenen, multizentrischen Dosistitrationsstudie im Vergleich zum Ausgangswert untersucht. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren Harnwegsinfektion, Obstipation und Übelkeit.

Bei den pädiatrischen Patienten mit NDO wurden keine schweren Nebenwirkungen gemeldet.

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen beobachteten ähnlich.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### **4.9 Überdosierung**

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz, ATC-Code: G04BD12.

#### Wirkmechanismus

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

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

## Pharmakodynamische Wirkungen

### *Urodynamik*

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

### *Einfluss auf das QT-Intervall*

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

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

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

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

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

### *Einfluss auf den Blutdruck bei pädiatrischen Patienten mit NDO*

Mirabegron kann bei pädiatrischen Patienten den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruckanstieg kann bei Kindern (im Alter von 3 bis unter 12 Jahren) höher ausfallen als bei Jugendlichen (im Alter von

12 bis unter 18 Jahren). Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung mit Mirabegron gemessen werden.

#### *Einfluss auf den Augeninnendruck (IOP, intraocular pressure)*

100 mg Mirabegron einmal täglich erhöhte bei gesunden erwachsenen Probanden nach 56-tägiger Behandlung den IOP nicht. In einer Phase-I-Studie, die bei 310 gesunden Probanden mittels Goldmann-Appplanationstonometrie den Einfluss von Mirabegron auf den IOP untersuchte, war 100 mg Betmiga im Vergleich zu Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt, die mittlere Veränderung vom Studienbeginn zum Tag 56, beim durchschnittlichen individuellen IOP nicht unterlegen. Die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für die Differenz zwischen Mirabegron 100 mg und Placebo betrug 0,3 mmHg.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Überaktive Blase bei erwachsenen Patienten*

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

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren (1) Änderung der mittleren Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und Behandlungsende und (2) Änderung der mittleren Anzahl von Mktionen je 24 Stunden zwischen Studienbeginn und Behandlungsende (auf Grundlage von jeweils 3-tägigen Mktionstagebüchern). Mirabegron erzielte bei beiden co-primären Endpunkten und genauso bei sekundären Endpunkten statistisch signifikant größere Verbesserungen im Vergleich mit Placebo (siehe Tabellen 3 und 4).

**Tabelle 3: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende bei Erwachsenen in den gepoolten Studien**

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)</b>		
n	878	862
Mittlerer Ausgangswert	2,73	2,71
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,10	-1,49
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittlere Anzahl von Mktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)</b>		
n	1 328	1 324
Mittlerer Ausgangswert	11,58	11,70
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,20	-1,75
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Mktion (FAS) (sekundär)</b>		
n	1 328	1 322
Mittlerer Ausgangswert	159,2	159,0
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	9,4	21,4

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)</b>		
n	1 325	1 323
Mittlerer Ausgangswert	2,39	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-0,15	-0,26
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)</b>		
n	858	834
Mittlerer Ausgangswert	2,42	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-0,98	-1,38
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)</b>		
n	1 324	1 320
Mittlerer Ausgangswert	5,61	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,29	-1,93
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)</b>		
n	1 195	1 189
Mittlerer Ausgangswert	4,87	4,82
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	1,25	2,01
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-Wert	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

KI: Konfidenzintervall.

**Tabelle 4: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende bei Erwachsenen in Studie 046, 047 und 074**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Behandlungszufriedenheit und Beeinträchtigung durch Symptome.

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

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit und ohne frühere Antimuskarinika-Therapie der OAB nachgewiesen. Darüber hinaus war Mirabegron bei Patienten wirksam, die eine frühere Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten (siehe Tabelle 5).



**Tabelle 5: Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei erwachsenen Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB**

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

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

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

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

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

### Neurogene Detrusorhyperaktivität bei pädiatrischen Patienten

Die Wirksamkeit von Mirabegron Tabletten und Suspension zum Einnehmen wurde in einer 52-wöchigen, offenen, multizentrischen Dosistitrationsstudie im Hinblick auf die Behandlung von NDO bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zum Ausgangswert untersucht. Bei den Patienten lag die Diagnose einer NDO mit unwillkürlichen Detrusorkontraktionen mit einem Anstieg des Detrusordrucks von mehr als 15 cm H<sub>2</sub>O vor; die Patienten führten hygienische intermittierende Katheterisierung (CIC, *clean intermittent catheterization*) durch. Patienten mit einem Gewicht von mindestens 35 kg erhielten Tabletten und Patienten unter 35 kg (oder  $\geq 35$  kg, aber nicht in der Lage, Tabletten einzunehmen) erhielten die Suspension zum Einnehmen. Alle Patienten nahmen Mirabegron einmal täglich mit Nahrung ein. Die Anfangsdosis (PED25) bestand aus einer 25 mg-Tablette oder 3–6 ml der Suspension zum Einnehmen (je nach Körpergewicht). Diese Dosis wurde auf PED50 auftitriert, also eine 50 mg-Tablette oder 6–11 ml der Suspension zum Einnehmen (je nach Körpergewicht). Die Dosistitrationsphase betrug höchstens 8 Wochen, gefolgt von einer Dosiserhaltungsphase von mindestens 52 Wochen.

Insgesamt erhielten 86 Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren Mirabegron. Davon führten 71 Patienten die Behandlung bis Woche 24 durch, 70 Patienten schlossen die 52-wöchige Behandlungsdauer ab. Insgesamt lieferten 68 Patienten gültige urodynamische Messungen zur Beurteilung der Wirksamkeit. Die Studienpopulation umfasste 39 (45,3 %) männliche und 47 (54,7 %) weibliche Patienten. Die optimierte Erhaltungsdosis innerhalb dieser Studienpopulation beinhaltete 94 % der Patienten, welche die Maximaldosis erhielten, und 6 % der Patienten, welche die Anfangsdosis erhielten.

Die häufigsten (bei mehr als 10 % aller Patienten) Grunderkrankungen im Zusammenhang mit NDO bei den in die Studie einbezogenen Kindern und Jugendlichen waren eine kongenitale Anomalie des Zentralnervensystems (54,5 % bzw. 48,4 %), Meningomyelozele (27,3 % bzw. 19,4 %) und Spina bifida (10,9 % bzw. 12,9 %). Bei den Jugendlichen hatten 12,9 % eine Rückenmarkverletzung.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der maximalen zystometrischen Kapazität (MCC, *maximum cystometric capacity*) nach 24 Wochen Behandlung mit Mirabegron im Vergleich zum Ausgangswert. Bei allen Patientengruppen wurde eine Verbesserung der MCC beobachtet (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Primärer Wirksamkeitsendpunkt bei pädiatrischen Patienten mit NDO**

Parameter	Kinder im Alter von 3 bis unter 12 Jahren (N = 43)* Durchschnitt (SD)	Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (N = 25)* Durchschnitt (SD)
<b>Maximale zystometrische Kapazität (ml)</b>		
Ausgangswert	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Woche 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Änderung gegenüber Ausgangswert	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 %-Konfidenzintervall	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

\* N ist die Anzahl an Patienten, die mindestens eine Dosis eingenommen und gültige Werte für die MCC zu Studienbeginn und in Woche 24 geliefert haben.

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung der Blasen-Compliance, der Anzahl an überaktiven Detrusorkontraktionen, des Detrusordrucks am Ende der Blasenfüllung, des Blasenvolumens vor der ersten Detrusorkontraktion, des maximalen katheterisierten Urinvolumens pro Tag und der Anzahl an Inkontinenzepisoden pro Tag nach 24-wöchiger Behandlung mit Mirabegron im Vergleich zum Ausgangswert (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bei pädiatrischen Patienten mit NDO**

Parameter	Kinder im Alter von 3 bis unter 12 Jahren (N = 43)* Durchschnitt (SD)	Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (N = 25)* Durchschnitt (SD)
<b>Blasen-Compliance (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Ausgangswert	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Woche 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Änderung gegenüber Ausgangswert	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 %-Konfidenzintervall	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
<b>Anzahl an überaktiven Detrusorkontraktionen (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Ausgangswert	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Woche 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Änderung gegenüber Ausgangswert	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 %-Konfidenzintervall	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
<b>Detrusordruck (cm H<sub>2</sub>O) am Ende der Blasenfüllung†</b>		
Ausgangswert	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Woche 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Änderung gegenüber Ausgangswert	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 %-Konfidenzintervall	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
<b>Blasenvolumen vor der ersten Detrusorkontraktion (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Ausgangswert	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Woche 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Änderung gegenüber Ausgangswert	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 %-Konfidenzintervall	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
<b>Maximales katheterisiertes Urinvolumen pro Tag (ml)†</b>		
Ausgangswert	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Woche 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Änderung gegenüber Ausgangswert	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 %-Konfidenzintervall	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
<b>Anzahl an Inkontinenzepisoden pro Tag†</b>		
Ausgangswert	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Woche 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Änderung gegenüber Ausgangswert	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 %-Konfidenzintervall	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

\* N ist die Anzahl an Patienten, die mindestens eine Dosis eingenommen und gültige Werte für die MCC zu Studienbeginn und in Woche 24 geliefert haben.

† Anzahl an Patienten (Kinder/Jugendliche) mit verfügbaren Daten sowohl zu Studienbeginn als auch für Woche 24: Blasen-Compliance: n = 33/21; Anzahl an überaktiven Detrusorkontraktionen: n = 36/22; Detrusordruck am Ende der Blasenfüllung: n = 36/22; Blasenvolumen vor der ersten Detrusorkontraktion: n = 38/24; Maximales katheterisiertes Urinvolumen pro Tag: n = 41/23; Anzahl an Inkontinenzepisoden pro Tag: n = 26/21.

Zu den von Patienten oder Ärzten mittels Fragebogen berichteten Endpunkten gehörten Akzeptanz, Veränderungen im Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q) im Vergleich zum Ausgangswert, Veränderungen in der Patient Global Impression of Severity-Skala (PGI-S) im Vergleich zum Ausgangswert und die Clinician Global Impression of Change (CGI-C) (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Vom Patienten oder Arzt mittels Fragebogen berichtete Endpunkte bei pädiatrischen Patienten mit NDO**

Parameter	Kinder im Alter von 3 bis unter 12 Jahren (N = 43)* Durchschnitt (SD)	Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (N = 25)* Durchschnitt (SD)
<b>Ergebnis Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q)†</b>		
Ausgangswert	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Woche 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Änderung gegenüber Ausgangswert	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 %-Konfidenzintervall	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
<b>Gesamtergebnis Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S)†</b>		
Ausgangswert	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Woche 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Änderung gegenüber Ausgangswert	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 %-Konfidenzintervall	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
<b>Gesamtergebnis Clinician Global Impression of Change (CGI-C) in Woche 24, N (%)†</b>		
Sehr starke Verbesserung	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Starke Verbesserung	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Geringfügige Verbesserung	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Keine Veränderung	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Geringfügige Verschlechterung	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Starke Verschlechterung	0	0
Sehr starke Verschlechterung	0	0

\* N ist die Anzahl an Patienten, die mindestens eine Dosis eingenommen und gültige Werte für die MCC zu Studienbeginn und in Woche 24 geliefert haben.

† Anzahl an Patienten (Kinder/Jugendliche) mit verfügbaren Daten sowohl für den Ausgangswert als auch für Woche 24: Ergebnis PIN-Q: n = 24/21, Gesamtergebnis PGI-S: n = 25/22; Gesamtergebnis CGI-C in Woche 24: n = 41/24.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Betmiga eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der „Behandlung der idiopathischen überaktiven Blase“ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

#### *Erwachsene*

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

## *Kinder und Jugendliche*

Die mediane  $T_{\max}$  von Mirabegron nach oraler Verabreichung einer Einzeldosis von Mirabegron-Tabletten oder Suspension zum Einnehmen bei Patienten im nicht nüchternen Zustand lag bei 4–5 Stunden. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass die mediane  $T_{\max}$  von Mirabegron-Tabletten oder Suspension zum Einnehmen im Steady-State 3–4 Stunden betrug.

Die Bioverfügbarkeit der Formulierung als Suspension zum Einnehmen ist geringer als die der Tablette. Das Verhältnis der mittleren Exposition der Population ( $AUC_{\text{tau}}$ ) der Suspension zum Einnehmen gegenüber der Tablette beträgt ca. 45 %.

## Einfluss von Nahrung auf die Resorption

### *Erwachsene*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Das pharmakokinetische Populationsmodell gab an, dass Patienten, die Mirabegron in nicht nüchternem Zustand erhalten, 44,7 % der  $AUC_{\text{tau}}$  im Steady-State im Vergleich zur gleichen Dosis, die im nüchternen Zustand verabreicht würde, aufweisen würden. Dieser Wert stimmt mit den  $AUC_{\text{inf}}$ -Ergebnissen überein, die in den Studien zur Wirkung von Nahrung auf Mirabegron als Einzeldosis ermittelt wurden. In der pädiatrischen Phase-III-Studie wurde Mirabegron zusammen mit Nahrung verabreicht und es konnten sowohl Sicherheit und Wirksamkeit gezeigt werden. Die Empfehlungen zur Dosierung beruhen auf den im nicht nüchternen Zustand erwarteten Expositionen. Daher sollte Mirabegron von pädiatrischen Patienten in der empfohlenen Dosis zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

## Verteilung

### *Erwachsene*

Mirabegron wird ausgedehnt verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{\text{ss}}$ ) beträgt etwa 1 670 Liter. Mirabegron wird (zu etwa 71 %) an humane Plasmaproteine gebunden und zeigt eine mäßige Affinität für Albumin und saures Alpha-1-Glykoprotein. Mirabegron wird in Erythrozyten verteilt. *In vitro* erreichte  $^{14}\text{C}$ -Mirabegron in Erythrozyten eine doppelt so hohe Konzentration wie im Plasma.

### *Kinder und Jugendliche*

Das Verteilungsvolumen von Mirabegron war relativ groß und stieg mit zunehmendem Körpergewicht in Übereinstimmung mit allometrischen Prinzipien, basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse, an. Alter, Geschlecht und Patientenpopulation hatten keinen Einfluss auf das Verteilungsvolumen, nachdem mögliche Abweichungen beim Körpergewicht berücksichtigt worden waren.

## Biotransformation

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

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

Obwohl *In-vitro*-Studien auf eine Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 am oxidativen Metabolismus von Mirabegron hinweisen, zeigen *In-vivo*-Ergebnisse, dass diese Isoenzyme für die insgesamt Elimination eine begrenzte Rolle spielen. *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Butyrylcholinesterase, UGT und möglicherweise die Alkoholdehydrogenase (ADH) am Metabolismus von Mirabegron neben CYP3A4 und CYP2D6 beteiligt sind.

#### *CYP2D6-Polymorphismus*

Bei gesunden erwachsenen Probanden, die genotypisch langsame Metabolisierer für CYP2D6-Substrate sind (als Surrogat für eine CYP2D6-Hemmung verwendet), war die mittlere  $C_{\max}$  und  $AUC_{\text{inf}}$  nach einmaliger Gabe von 160 mg schnell freisetzendem Mirabegron um 14 % bzw. 19 % höher als bei schnellen Metabolisierern. Diese Beobachtung weist darauf hin, dass ein genetischer CYP2D6-Polymorphismus minimalen Einfluss auf die mittlere Mirabegron-Plasmaexposition hat.

Wechselwirkungen zwischen Mirabegron und bekannten CYP2D6-Inhibitoren werden nicht erwartet und wurden nicht untersucht. Bei gemeinsamer Anwendung mit CYP2D6-Inhibitoren und bei Anwendung an erwachsenen Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, ist für Mirabegron keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Elimination

##### *Erwachsene*

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

##### *Kinder und Jugendliche*

Es wurde vorhergesagt, dass die Clearance von Mirabegron bei Patienten mit zunehmendem Körpergewicht in Übereinstimmung mit allometrischen Prinzipien, basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse, ansteigen würde. Der apparente Clearance-Parameter wurde durch die Dosis, die Formulierung und die Auswirkung der Nahrung auf die relative Bioverfügbarkeit signifikant beeinflusst. Aufgrund dieser Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit waren die Werte der apparenten Clearance sehr unterschiedlich, aber trotz des unterschiedlichen Körpergewichts bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen ähnlich.

## Alter

### *Erwachsene*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Bei Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren wurde nach Berücksichtigung des unterschiedlichen Körpergewichts kein Einfluss des Alters auf die pharmakokinetischen Schlüsselparameter von Mirabegron vorhergesagt. Modellierungen, die das Alter berücksichtigen, führten nicht zu bedeutenden Verbesserungen des pharmakokinetischen Modells für Kinder und Jugendliche, was darauf hindeutet, dass die Einbeziehung des Körpergewichts ausreicht, um altersbedingte Unterschiede in der Pharmakokinetik von Mirabegron zu berücksichtigen.

## Geschlecht

### *Erwachsene*

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

### *Kinder und Jugendliche*

Das Geschlecht hat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis unter 18 Jahren keinen bedeutenden Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirabegron.

## Ethnische Abstammung

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

## Eingeschränkte Nierenfunktion

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

## Eingeschränkte Leberfunktion

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Das allgemeine Sicherheitsprofil bei juvenilen Ratten war mit dem vergleichbar, das bei erwachsenen Tieren beobachtet wurde. Studien zur Sicherheit bei wiederholter Verabreichung an juvenilen Ratten zeigten keine Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung oder die sexuelle Reifung. Die Verabreichung von Mirabegron von der Entwöhnung bis zur Geschlechtsreife hatte keine Auswirkungen auf die Paarungsfähigkeit, die Fertilität oder die embryofetale Entwicklung. Die Verabreichung von Mirabegron erhöhte die Lipolyse und die Futteraufnahme bei juvenilen Ratten.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Macrogol 8000 und 2 000 000  
Hyprolose  
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

##### Betmiga 25 mg Retardtabletten:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s  
Macrogol 8000  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)



Betmiga 50 mg Retardtabletten:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s

Macrogol 8000

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

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/809/001 – 006

EU/1/12/809/008 – 013

EU/1/12/809/015 – 018

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Dezember 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2017

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 8 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Flasche enthält 8,3 g Mirabegron-Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen (830 mg Mirabegron).

Nach Rekonstitution enthält eine Flasche 105 ml Suspension zum Einnehmen. Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 8 mg Mirabegron.

### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 0,5 mg Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214)

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 1,4 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen.

Gelblich-weißes Granulat.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen ist angezeigt zur Behandlung von neurogener Detrusorhyperaktivität (NDO, *neurogenic detrusor overactivity*) bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Pädiatrische Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit NDO können je nach ihrem Körpergewicht Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen oder Betmiga Retardtabletten erhalten.

Die empfohlene Dosis von Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen richtet sich nach dem Körpergewicht des Patienten und sollte einmal täglich zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Die Behandlung sollte mit der empfohlenen Anfangsdosis begonnen werden. Danach kann die Dosis auf die niedrigste wirksame Dosis erhöht werden. Die Höchstdosis sollte nicht überschritten werden. Patienten, die während der Behandlung das Gewicht von 35 kg oder mehr erreichen, können von der Suspension zum Einnehmen auf Tabletten umgestellt werden, sofern sie Tabletten schlucken können. Patienten, die eine Suspensionsdosis zum Einnehmen von 6 ml erhalten haben, können auf eine Tablettendosis von 25 mg umgestellt werden und Patienten, die eine Suspensionsdosis zum Einnehmen von 10 ml erhalten haben, können auf eine Tablettendosis von 50 mg umgestellt werden. Während einer Langzeittherapie sollten die Patienten regelmäßig hinsichtlich der Fortsetzung der

Behandlung und einer potenziellen Dosisanpassung beurteilt werden. Diese Beurteilung sollte, mindestens einmal jährlich oder, falls indiziert, häufiger durchgeführt werden.

Die folgende Tabelle enthält die Dosierungen für die Suspension zum Einnehmen nach Körpergewicht.

**Tabelle 1: Empfohlene Tagesdosen der Suspension zum Einnehmen für pädiatrische NDO-Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren nach Körpergewicht des Patienten**

Körpergewichtsbereich (kg)	Anfangsdosis (ml)	Höchstosis (ml)
11 bis < 22	3	6
22 bis < 35	4	8
≥ 35	6	10

Die Patienten sollten angewiesen werden, ausgelassene Dosen nachträglich einzunehmen, es sei denn, seit dem versäumten Zeitpunkt der Einnahme sind mehr als 12 Stunden vergangen. Falls bereits mehr als 12 Stunden vergangen sind, kann die ausgelassene Dosis übersprungen werden. Die nächste Dosis sollte dann wieder zum regulären Zeitpunkt eingenommen werden.

#### Besondere Patientengruppen

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

Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen wurde nicht an Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dialysepflichtigen Patienten oder Patienten mit einer starken Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die folgende Tabelle enthält die empfohlenen Tagesdosen für pädiatrische NDO-Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion je nach Körpergewicht des Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

**Tabelle 2: Empfohlene Tagesdosen für die Retardsuspension zum Einnehmen für pädiatrische NDO-Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion je nach Körpergewicht des Patienten**

Parameter	Klassifikation	Körpergewichtsbereich (kg)	Anfangsdosis (ml)	Maximale Dosis (ml)
Einschränkung der Nierenfunktion <sup>(1)</sup>	Leicht/mäßig*	11 bis < 22	3	6
		22 bis < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Stark**	11 bis < 22	3	3
		22 bis < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	ESRD	Nicht empfohlen		
Einschränkung der Leberfunktion <sup>(2)</sup>	Leicht*	11 bis < 22	3	6
		22 bis < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Mäßig**	11 bis < 22	3	3
		22 bis < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Stark	Nicht empfohlen		

1. Leicht/Mäßig: eGFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; stark: eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESRD (Terminale Niereninsuffizienz): eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Es ist keine Dosisanpassung für Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion notwendig.

2. Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B; stark: Child-Pugh-Klasse C.

\* Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion oder leichter Einschränkung der Leberfunktion, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, beträgt die empfohlene Dosis nicht mehr als die Anfangsdosis.

\*\* Nicht empfohlen bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion oder mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten.

#### *Geschlecht*

Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung notwendig.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirabegron bei Kindern unter 3 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

#### Art der Anwendung

Mirabegron Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen ist zur oralen Anwendung bestimmt und soll einmal täglich mit Nahrung eingenommen werden.

Das Granulat sollte vor der Anwendung mit 100 ml Wasser rekonstituiert werden. Wenn ein Messbecher bereitgestellt wird, sollte dieser zum Abmessen des Wasservolumens für die Rekonstitution verwendet werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Nach der Rekonstitution ist die Suspension zum Einnehmen eine blass bräunlich-gelbe Suspension.

Zum Abmessen und Verabreichen der korrekten Dosis sollten die mit dem Betmiga-Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen gelieferte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und der Adapter verwendet werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit ESRD ( $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oder dialysepflichtigen Patienten untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion ( $\text{eGFR} 15 \text{ bis } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer pharmakokinetischen Studie (siehe Abschnitt 5.2) wird in dieser Population eine Dosis von nicht mehr als der Anfangsdosis empfohlen. Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion ( $\text{eGFR} 15 \text{ bis } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Dieses Arzneimittel wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) empfohlen, die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

### Hypertonie

Mirabegron kann bei pädiatrischen Patienten den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruckanstieg kann bei Kindern (im Alter von 3 bis unter 12 Jahren) höher ausfallen als bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren). Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung mit Mirabegron gemessen werden.

### Patienten mit kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung

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

### Patienten mit Blasenausgangsobstruktion und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer überaktiven Blase (OAB) einnehmen

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

### Sonstige Bestandteile

Mirabegron Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen enthält Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) und Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218). Diese Stoffe können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 10 ml Suspension zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

##### In-vitro-Daten

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

##### In-vivo-Daten

##### *Arzneimittelwechselwirkungen*

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

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

##### *Einfluss von Enzyminhibitoren*

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

##### *Einfluss von Enzyminduktoren*

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

##### *Einfluss von CYP2D6-Polymorphismus*

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

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

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

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

#### *Einfluss von Mirabegron auf Transporter*

Mirabegron ist ein schwacher P-gp-Inhibitor. Bei gesunden Probanden erhöhte Mirabegron die  $C_{\max}$  und AUC des P-gp-Substrats Digoxin um 29 % bzw. 27 %. Bei Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Mirabegron und Digoxin beginnen, sollte initial die niedrigste Digoxin-Dosis verordnet werden. Anschließend sollten die Digoxin-Serumkonzentrationen bestimmt werden, die dann die Grundlage für die Aufdosierung der Digoxin-Dosis bis zur gewünschten klinischen Wirkung bilden. Bei Kombination von Mirabegron mit sensitiven P-gp-Substraten wie z. B. Dabigatran sollte die potenzielle Hemmung von P-gp durch Mirabegron berücksichtigt werden.

#### *Sonstige Wechselwirkungen*

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird die Anwendung von Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen nicht empfohlen.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Datenmengen aus der Anwendung von Mirabegron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

#### Stillzeit

Mirabegron wird bei Nagern in die Milch ausgeschieden, so dass zu erwarten ist, dass es beim Menschen in der Muttermilch auftritt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden keine Studien zum Einfluss von Mirabegron

auf die Milchproduktion beim Menschen, zum Auftreten in der menschlichen Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling durchgeführt.

Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

#### Fertilität

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

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

Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Mirabegron-Tabletten wurde bei 8 433 erwachsenen Patienten mit OAB untersucht, von denen 5 648 im Rahmen des klinischen Studienprogramms Phase II/III mindestens eine Dosis Mirabegron erhielten und 622 Patienten für mindestens 1 Jahr (365 Tage) mit Mirabegron behandelt wurden. In den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien schlossen 88 % der Patienten die Behandlung mit diesem Arzneimittel ab und 4 % brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig ausgeprägt.

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

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

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.



<b>MedDRA-Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Vaginalinfektion Zystitis			
Psychiatrische Erkrankungen					Schlaflosigkeit* Verwirrtheitszustand*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen* Schwindelgefühl*				
Augenerkrankungen			Augenlidödem		
Herzerkrankungen	Tachykardie	Palpitation Vorhofflimmern			
Gefäßerkrankungen				hypertensive Krise*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit* Obstipation* Diarrhoe*	Dyspepsie Gastritis	Lippenödem		
Leber- und Gallenerkrankungen		GGT erhöht AST erhöht ALT erhöht			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Urtikaria Ausschlag makulöser Ausschlag papulöser Ausschlag Pruritus	Leukozytoklastische Vaskulitis Purpura Angioödem*		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkschwellung			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnretention*		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus			
Untersuchungen		Blutdruck erhöht			

\* nach Markteinführung beobachtet

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Mirabegron-Suspension zum Einnehmen und Mirabegron-Tabletten wurde bei 86 pädiatrischen Patienten mit NDO im Alter von 3 bis unter 18 Jahren in einer 52-wöchigen, offenen, multizentrischen Dosistitrationsstudie im Vergleich zum Ausgangswert untersucht. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren Harnwegsinfektion, Obstipation und Übelkeit.

Bei den pädiatrischen Patienten mit NDO wurden keine schweren Nebenwirkungen gemeldet.

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen dem bei Erwachsenen beobachteten ähnlich.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### **4.9 Überdosierung**

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Harninkontinenz, ATC-Code: G04BD12.

#### Wirkmechanismus

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

In der Speicherphase, in der sich der Urin in der Harnblase sammelt, überwiegt die sympathische Nervenstimulation. Die Nervenendigungen setzen Noradrenalin frei, das vorwiegend die Betaadrenozeptoren in der Harnblasenmuskulatur aktiviert und dadurch den glatten Harnblasenmuskel entspannt. Dagegen wird die Harnblase in der Harnentleerungsphase vorwiegend vom parasympathischen Nervensystem kontrolliert. Aus den pelvinen Nervenendigungen freigesetztes Acetylcholin stimuliert

cholinerge M2- und M3-Rezeptoren und löst eine Harnblasenkontraktion aus. Die Aktivierung des M2-Weges hemmt dabei auch die über Beta-3-Adrenozeptoren induzierte Zunahme von cAMP. Daher sollte die Beta-3-Adrenozeptor-Stimulation den Entleerungsprozess nicht stören. Dies wurde bei Ratten mit partieller Harnröhrenobstruktion bestätigt, bei denen Mirabegron die Häufigkeit von nicht zur Harnblasenentleerung führenden Kontraktionen verringerte, ohne dabei das Entleerungsvolumen je Miktion, den Entleerungsdruck oder das Restharnvolumen zu beeinflussen.

### Pharmakodynamische Wirkungen

#### *Urodynamik*

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

#### *Einfluss auf das QT-Intervall*

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

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

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

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

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

#### *Einfluss auf den Blutdruck bei pädiatrischen Patienten mit NDO*

Mirabegron kann bei pädiatrischen Patienten den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruckanstieg kann bei Kindern (im Alter von 3 bis unter 12 Jahren) höher ausfallen als bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren). Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung mit Mirabegron gemessen werden.

#### *Einfluss auf den Augeninnendruck (IOP, intraocular pressure)*

100 mg Mirabegron einmal täglich erhöhte bei gesunden erwachsenen Probanden nach 56-tägiger Behandlung den IOP nicht. In einer Phase-I-Studie, die bei 310 gesunden Probanden mittels Goldmann-Appplanationstonometrie den Einfluss von Mirabegron auf den IOP untersuchte, war 100 mg Mirabegron im Vergleich zu Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt, die mittlere Veränderung vom Studienbeginn zum Tag 56, beim durchschnittlichen individuellen IOP nicht unterlegen. Die Obergrenze des zweiseitigen 95 %-KI für die Differenz zwischen Mirabegron 100 mg und Placebo betrug 0,3 mmHg.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *Überaktive Blase bei erwachsenen Patienten*

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

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren (1) Änderung der mittleren Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und Behandlungsende und (2) Änderung der mittleren Anzahl von Miktionen je 24 Stunden zwischen Studienbeginn und Behandlungsende (auf Grundlage von jeweils 3-tägigen Miktionstagebüchern). Mirabegron erzielte bei beiden co-primären Endpunkten und genauso bei sekundären Endpunkten statistisch signifikant größere Verbesserungen im Vergleich mit Placebo (siehe Tabellen 3 und 4).

**Tabelle 3: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende bei Erwachsenen in den gepoolten Studien**

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)</b>		
n	878	862
Mittlerer Ausgangswert	2,73	2,71
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,10	-1,49
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)</b>		
n	1 328	1 324
Mittlerer Ausgangswert	11,58	11,70

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,20	-1,75
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)</b>		
n	1 328	1 322
Mittlerer Ausgangswert	159,2	159,0
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	9,4	21,4
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)</b>		
n	1 325	1 323
Mittlerer Ausgangswert	2,39	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-0,15	-0,26
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)</b>		
n	858	834
Mittlerer Ausgangswert	2,42	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-0,98	-1,38
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)</b>		
n	1 324	1 320
Mittlerer Ausgangswert	5,61	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,29	-1,93
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-Wert	--	< 0,001‡
<b>Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)</b>		
n	1 195	1 189
Mittlerer Ausgangswert	4,87	4,82
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	1,25	2,01
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-Wert	--	< 0,001‡

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

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

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

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

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

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

**Tabelle 4: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende bei Erwachsenen in Studie 046, 047 und 074**

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Mittlerer Ausgangswert	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 %-Konfidenzintervall	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-Wert	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
<b>Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Mittlerer Ausgangswert	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 %-Konfidenzintervall	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-Wert	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
<b>Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Mittlerer Ausgangswert	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 %-Konfidenzintervall	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-Wert	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
<b>Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Mittlerer Ausgangswert	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 %-Konfidenzintervall	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-Wert	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
<b>Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisodes je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Mittlerer Ausgangswert	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 %-Konfidenzintervall	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-Wert	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
<b>Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Mittlerer Ausgangswert	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 %-Konfidenzintervall	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-Wert	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
<b>Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Mittlerer Ausgangswert	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 %-Konfidenzintervall	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-Wert	--	0,001†	0,008‡	--	< 0,001†	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Behandlungszufriedenheit und Beeinträchtigung durch Symptome.

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

Die Wirksamkeit wurde bei Patienten mit und ohne frühere Antimuskarinika-Therapie der OAB nachgewiesen. Darüber hinaus war Mirabegron bei Patienten wirksam, die eine frühere Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen hatten (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei erwachsenen Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB**

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg
<b>Patienten mit früherer Antimuskarinika-Therapie ihrer OAB</b>					
<b>Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Mittlerer Ausgangswert	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86



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

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

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

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

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

*Neurogene Detrusorhyperaktivität bei pädiatrischen Patienten*

Die Wirksamkeit von Mirabegron Suspension zum Einnehmen und Tabletten wurde in einer 52-wöchigen, offenen, multizentrischen Dosistitrationsstudie im Vergleich zum Ausgangswert im Hinblick auf die Behandlung von NDO bei pädiatrischen Patienten untersucht. Bei den Patienten lag die Diagnose einer NDO mit unwillkürlichen Detrusorkontraktionen mit einem Anstieg des Detrusordrucks von mehr als 15 cm H<sub>2</sub>O vor; die Patienten führten hygienische intermittierende Katheterisierung (CIC, *clean intermittent catheterization*) durch. Patienten mit einem Gewicht von mindestens 35 kg erhielten Tabletten und Patienten unter 35 kg (oder  $\geq 35$  kg, aber nicht in der Lage, Tabletten einzunehmen) erhielten die Suspension zum Einnehmen. Alle Patienten nahmen Mirabegron einmal täglich mit Nahrung ein. Die Anfangsdosis (PED25) bestand aus einer 25 mg-Tablette oder 3–6 ml der Suspension zum Einnehmen (je nach Gewicht des Patienten). Diese Dosis wurde auf PED50 auftitriert, also eine 50 mg-Tablette oder 6–11 ml der Suspension zum Einnehmen (je nach Körpergewicht). Die Dosistitrationsphase betrug höchstens 8 Wochen, gefolgt von einer Dosiserhaltungsphase von mindestens 52 Wochen.

Insgesamt erhielten 86 Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren Mirabegron. Davon führten 71 Patienten die Behandlung bis Woche 24 durch, 70 Patienten schlossen die 52-wöchige Behandlungsdauer ab. Insgesamt lieferten 68 Patienten gültige urodynamische Messungen zur Beurteilung der Wirksamkeit. Die Studienpopulation umfasste 39 (45,3 %) männliche und 47 (54,7 %) weibliche Patienten. Die optimierte Erhaltungsdosis innerhalb dieser Studienpopulation beinhaltete 94 % der Patienten, welche die Maximaldosis erhielten und 6 % der Patienten, welche die Anfangsdosis erhielten.

Die häufigsten (bei mehr als 10 % aller Patienten) Grunderkrankungen im Zusammenhang mit NDO bei den in die Studie einbezogenen Kindern und Jugendlichen waren eine kongenitale Anomalie des Zentralnervensystems (54,5 % bzw. 48,4 %), Meningomyelozele (27,3 % bzw. 19,4 %) und Spina bifida (10,9 % bzw. 12,9 %). Bei den Jugendlichen hatten 12,9 % eine Rückenmarkverletzung.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der maximalen zystometrischen Kapazität (MCC, *maximum cystometric capacity*) nach 24 Wochen Behandlung mit Mirabegron im Vergleich zum Ausgangswert. Bei allen Patientengruppen wurde eine Verbesserung der MCC beobachtet (siehe Tabelle 6).

**Tabelle 6: Primärer Wirksamkeitsendpunkt bei pädiatrischen Patienten mit NDO**

Parameter	Kinder im Alter von 3 bis unter 12 Jahren (N = 43)* Durchschnitt (SD)	Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (N = 25)* Durchschnitt (SD)
<b>Maximale zystometrische Kapazität (ml)</b>		
Ausgangswert	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Woche 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Änderung gegenüber Ausgangswert	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 %-Konfidenzintervall	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

\* N ist die Anzahl an Patienten, die mindestens eine Dosis eingenommen und gültige Werte für die MCC zu Studienbeginn und in Woche 24 geliefert haben.

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung der Blasen-Compliance, der Anzahl an überaktiven Detrusorkontraktionen, des Detrusordrucks am Ende der Blasenfüllung, des Blasenvolumens vor der ersten Detrusorkontraktion, des maximalen katheterisierten Urinvolumens pro Tag und der Anzahl an Inkontinenzepisoden pro Tag nach 24-wöchiger Behandlung mit Mirabegron im Vergleich zum Ausgangswert (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bei pädiatrischen Patienten mit NDO**

Parameter	Kinder im Alter von 3 bis unter 12 Jahren (N = 43)* Durchschnitt (SD)	Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (N = 25)* Durchschnitt (SD)
<b>Blasen-Compliance (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Ausgangswert	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Woche 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Änderung gegenüber Ausgangswert	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 %-Konfidenzintervall	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
<b>Anzahl an überaktiven Detrusorkontraktionen (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Ausgangswert	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Woche 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Änderung gegenüber Ausgangswert	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 %-Konfidenzintervall	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
<b>Detrusordruck (cm H<sub>2</sub>O) am Ende der Blasenfüllung†</b>		
Ausgangswert	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Woche 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Änderung gegenüber Ausgangswert	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 %-Konfidenzintervall	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
<b>Blasenvolumen vor der ersten Detrusorkontraktion (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Ausgangswert	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Woche 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Änderung gegenüber Ausgangswert	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 %-Konfidenzintervall	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
<b>Maximales katheterisiertes Urinvolumen pro Tag (ml)†</b>		
Ausgangswert	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Woche 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Änderung gegenüber Ausgangswert	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 %-Konfidenzintervall	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
<b>Anzahl an Inkontinenzepisoden pro Tag†</b>		
Ausgangswert	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Woche 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Änderung gegenüber Ausgangswert	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 %-Konfidenzintervall	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

\* N ist die Anzahl an Patienten, die mindestens eine Dosis eingenommen und gültige Werte für die MCC zu Studienbeginn und in Woche 24 geliefert haben.

† Anzahl an Patienten (Kinder/Jugendliche) mit verfügbaren Daten sowohl für den Ausgangswert als auch für Woche 24: Blasen-Compliance: n = 33/21; Anzahl an überaktiven Detrusorkontraktionen: n = 36/22; Detrusordruck am Ende der Blasenfüllung: n = 36/22; Blasenvolumen vor der ersten Detrusorkontraktion: n = 38/24; Maximales katheterisiertes Urinvolumen pro Tag: n = 41/23; Anzahl an Inkontinenzepisoden pro Tag: n = 26/21.

Zu den von Patienten oder Ärzten mittels Fragebogen berichteten Endpunkten gehörten Akzeptanz, Veränderungen im Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q) im Vergleich zum Ausgangswert, Veränderungen in der Patient Global Impression of Severity-Skala (PGI-S) im Vergleich zum Ausgangswert und die Clinician Global Impression of Change (CGI-C) (siehe Tabelle 8).

**Tabelle 8: Vom Patienten oder Arzt mittels Fragebogen berichtete Endpunkte bei pädiatrischen Patienten mit NDO**

Parameter	Kinder im Alter von 3 bis unter 12 Jahren (N=43)* Durchschnitt (SD)	Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (N=25)* Durchschnitt (SD)
<b>Ergebnis Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q)†</b>		
Ausgangswert	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Woche 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Änderung gegenüber Ausgangswert	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 %-Konfidenzintervall	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
<b>Gesamtergebnis Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S)†</b>		
Ausgangswert	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Woche 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Änderung gegenüber Ausgangswert	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 %-Konfidenzintervall	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
<b>Gesamtergebnis Clinician Global Impression of Change (CGIC) in Woche 24, N (%)†</b>		
Sehr starke Verbesserung	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Starke Verbesserung	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Geringfügige Verbesserung	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Keine Veränderung	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Geringfügige Verschlechterung	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Starke Verschlechterung	0	0
Sehr starke Verschlechterung	0	0

\* N ist die Anzahl an Patienten, die mindestens eine Dosis eingenommen und gültige Werte für die MCC zu Studienbeginn und in Woche 24 geliefert haben.

† Anzahl an Patienten (Kinder/Jugendliche) mit verfügbaren Daten sowohl für den Ausgangswert als auch für Woche 24: Ergebnis PIN-Q: n = 24/21, Gesamtergebnis PGI-S: n = 25/22; Gesamtergebnis CGI-C in Woche 24: n = 41/24.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der „Behandlung der idiopathischen überaktiven Blase“ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

#### *Tabletten*

#### Erwachsene

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

Mirabegron innerhalb von 7 Tagen erreicht. Die Mirabegron-Plasmaexposition im Steady-State ist bei einmal täglicher Anwendung etwa doppelt so hoch wie nach einer Einzeldosis.

#### *Tabletten oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

##### Kinder und Jugendliche

Die mediane  $T_{\max}$  von Mirabegron nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von Mirabegron-Suspension zum Einnehmen oder Tabletten bei Patienten im nicht nüchternen Zustand lag bei 4–5 Stunden. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse zeigte, dass die mediane  $T_{\max}$  von Mirabegron- Suspension zum Einnehmen oder Tabletten im Steady-State 3–4 Stunden betrug.

Die Bioverfügbarkeit der Formulierung als Suspension zum Einnehmen ist geringer als die der Tablette. Das Verhältnis der mittleren Exposition der Population ( $AUC_{\text{tau}}$ ) der Suspension zum Einnehmen gegenüber der Tablette beträgt ca. 45 %.

##### Einfluss von Nahrung auf die Resorption

###### *Tabletten*

###### Erwachsene

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

#### *Tabletten oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

##### Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Populationsmodell gab an, dass Patienten, die Mirabegron in nicht nüchternem Zustand erhalten, 44,7 % der  $AUC_{\text{tau}}$  im Steady-State im Verhältnis zur gleichen Dosis, die im nüchternen Zustand verabreicht würde, aufweisen würden. Dieser Wert stimmt mit den  $AUC_{\text{inf}}$ -Ergebnissen überein, die in den Studien zur Wirkung von Nahrung auf Mirabegron als Einzeldosis ermittelt wurden. In der pädiatrischen Phase-III-Studie wurde Mirabegron zusammen mit Nahrung verabreicht und es konnten sowohl Sicherheit und Wirksamkeit gezeigt werden. Die Empfehlungen zur Dosierung beruhen auf den im nicht nüchternen Zustand erwarteten Expositionen. Daher sollte Mirabegron von pädiatrischen Patienten in der empfohlenen Dosis zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

##### Verteilung

###### *Tabletten*

###### Erwachsene

Mirabegron wird ausgedehnt verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{\text{ss}}$ ) beträgt etwa 1 670 Liter. Mirabegron wird (zu etwa 71 %) an humane Plasmaproteine gebunden und zeigt eine mäßige Affinität für Albumin und saures Alpha-1-Glykoprotein. Mirabegron wird in Erythrozyten verteilt. *In vitro* erreichte  $^{14}\text{C}$ -Mirabegron in Erythrozyten eine doppelt so hohe Konzentration wie im Plasma.

## *Tabletten oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

### Kinder und Jugendliche

Das Verteilungsvolumen von Mirabegron war relativ groß und stieg mit zunehmendem Körpergewicht in Übereinstimmung mit allometrischen Prinzipien, basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse, an. Alter, Geschlecht und Patientenpopulation hatten keinen Einfluss auf das Verteilungsvolumen, nachdem mögliche Abweichungen beim Körpergewicht berücksichtigt worden waren.

### Biotransformation

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

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

Obwohl *In-vitro*-Studien auf eine Beteiligung von CYP2D6 und CYP3A4 am oxidativen Metabolismus von Mirabegron hinweisen, zeigen *In-vivo*-Ergebnisse, dass diese Isoenzyme für die insgesamt Elimination eine begrenzte Rolle spielen. *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Studien haben gezeigt, dass Butyrylcholinesterase, UGT und möglicherweise die Alkoholdehydrogenase (ADH) am Metabolismus von Mirabegron neben CYP3A4 und CYP2D6 beteiligt sind.

### *CYP2D6-Polymorphismus*

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

## Elimination

### *Tabletten*

#### Erwachsene

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

### *Tabletten oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

#### Kinder und Jugendliche

Es wurde vorhergesagt, dass die Clearance von Mirabegron bei Patienten mit zunehmendem Körpergewicht in Übereinstimmung mit allometrischen Prinzipien, basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse, ansteigen würde. Der apparente Clearance-Parameter wurde durch die Dosis, die Formulierung und die Auswirkung der Nahrung auf die relative Bioverfügbarkeit signifikant beeinflusst. Aufgrund dieser Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit waren die Werte der scheinbaren Clearance sehr unterschiedlich, aber trotz des unterschiedlichen Körpergewichts bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen ähnlich.

## Alter

### *Tabletten*

#### Erwachsene

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

### *Tabletten oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

#### Kinder und Jugendliche

Bei Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren wurde nach Berücksichtigung des unterschiedlichen Körpergewichts kein Einfluss des Alters auf die pharmakokinetischen Schlüsselparameter von Mirabegron vorhergesagt. Modellierungen, die das Alter berücksichtigen, führten nicht zu bedeutenden Verbesserungen des pharmakokinetischen Modells für Kinder und Jugendliche, was darauf hindeutet, dass die Einbeziehung des Körpergewichts ausreicht, um altersbedingte Unterschiede in der Pharmakokinetik von Mirabegron zu berücksichtigen.

## Geschlecht

### *Tabletten*

### Erwachsene

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

*Tabletten oder Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*

### Kinder und Jugendliche

Das Geschlecht hat bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis unter 18 Jahren keinen bedeutenden Einfluss auf die Pharmakokinetik von Mirabegron.

### Ethnische Abstammung

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion

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

### Eingeschränkte Leberfunktion

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Mirabegron hatte keine erkennbaren Auswirkungen auf den Gonadotropin- oder Sexualsteroidhormonspiegel. Zudem wurden unter subletalen Dosen (äquivalente Humandosis um den Faktor 19 höher als die maximale beim Menschen empfohlene Dosis [MHRD]) keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet. Die wichtigsten Ergebnisse aus Studien zur embryofetalen Entwicklung an Kaninchen waren Missbildungen des Herzens (Aortendilatation, Kardiomegalie), die unter einer 36-fach höheren als der unter der MHRD erzielten systemischen Exposition auftraten. Darüber hinaus wurden bei Kaninchen unter einer 14-fach höheren als der unter der MHRD erzielten systemischen Exposition



Missbildungen der Lungen (fehlender akzessorischer Lungenlappen) und vermehrte Verluste nach der Implantation beobachtet. Bei Ratten wurden unter einer systemischen Exposition in Höhe des 22-fachen der unter der MHRD erzielten Exposition reversible Auswirkungen auf die Ossifikation festgestellt (gewellte Rippen, verzögerte Ossifikation, Abnahme der Anzahl von ossifizierten Sternebrae, Metacarpal oder Metatarsi). Die beobachtete embryofetale Toxizität trat unter für die Muttertiere toxischen Dosen auf. Es wurde gezeigt, dass die bei Kaninchen beobachteten kardiovaskulären Missbildungen über eine Aktivierung des Beta-1-Adrenozeptors vermittelt waren.

Das allgemeine Sicherheitsprofil bei juvenilen Ratten war mit dem vergleichbar, das bei erwachsenen Tieren beobachtet wurde. Studien zur Sicherheit bei wiederholter Verabreichung an juvenilen Ratten zeigten keine Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung oder die sexuelle Reifung. Die Verabreichung von Mirabegron von der Entwöhnung bis zur Geschlechtsreife hatte keine Auswirkungen auf die Paarungsfähigkeit, die Fertilität oder die embryofetale Entwicklung. Die Verabreichung von Mirabegron erhöhte die Lipolyse und die Futteraufnahme bei juvenilen Ratten.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumpolystyrolsulfonat  
Salzsäure, verdünnt  
Xanthangummi  
Hypromellose  
Mannitol (E421)  
Magnesiumstearat  
Acesulfam-Kalium  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218)  
Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214)  
Simethicon  
Siliziumdioxid, kolloidal hydratisiert

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

#### Ungeöffnete Flasche

3 Jahre

#### Nach Rekonstitution

Die rekonstituierte Suspension kann bis zu 28 Tage nach dem Datum ihrer Herstellung bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahrt werden. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Bewahren Sie die Flasche bis zum Zeitpunkt der Rekonstitution im ungeöffneten Beutel auf, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

Es gibt zwei Darreichungsformen von Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen, und beide werden als Mehr-Komponenten-Präparat zur Rekonstitution geliefert. Eine Darreichungsform enthält:

- Im Umkarton: Beutel, 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, Adapter und Packungsbeilage
- Im Beutel: Messbecher, braune Flasche aus Polyethylenterephthalat (PET) (118 ml) mit Schraubverschluss aus Polypropylen (PP) und Trockenmittel

Die andere Darreichungsform enthält:

- Im Umkarton: Beutel, 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, Adapter und Packungsbeilage
- Im Beutel: braune Flasche aus Polyethylenterephthalat (PET) (118 ml) mit Schraubverschluss aus Polypropylen (PP) und Trockenmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Der Messbecher hat eine Teilung von 10 ml (max. 60 ml). Die Applikationsspritze hat eine Teilung von 0,1 ml und 0,5 ml (max. 5 ml).

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Lagern Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und den Adapter unter sauberen und trockenen Bedingungen und geschützt vor Sonnenlicht und Hitze.

Verwenden Sie bei der Rekonstitution vor der Anwendung den Messbecher (falls mitgeliefert) (Anweisungen zur Rekonstitution siehe unten). Nach der Rekonstitution mit 100 ml Wasser ist die Suspension zum Einnehmen blass bräunlich-gelb.

Nach der Rekonstitution des Granulats schütteln Sie die Flasche vor jedem Gebrauch 1 Minute lang kräftig. Zum Abmessen und Verabreichen der korrekten Dosis muss die mit dem Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen gelieferte Applikationsspritze mit dem Adapter verwendet werden.

##### Hinweise zur Rekonstitution

1. Öffnen Sie den Karton und entnehmen Sie den Beutel, die Spritze und den Adapter. Belassen Sie die Flasche bis zur Rekonstitution im ungeöffneten Beutel.
2. Direkt vor der Rekonstitution öffnen Sie den Beutel und entnehmen Sie die Flasche und den Messbecher.
3. Entsorgen Sie den leeren Beutel und das Trockenmittel. Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.
4. Klopfen Sie mehrmals auf die Oberseite der verschlossenen Flasche, um das Granulat aufzulockern.
5. Stellen Sie die Flasche auf eine ebene Fläche und entfernen Sie die Schutzkappe.

6. Messen Sie insgesamt 100 ml Wasser ab und füllen Sie es in die Flasche. Wenn ein Messbecher mitgeliefert wird, messen Sie damit zunächst 50 ml Wasser ab und füllen es in die Flasche. Messen Sie dann weitere 50 ml Wasser ab und füllen Sie sie auch in die Flasche.
7. Verschließen Sie die Flasche wieder mit der Schutzkappe. Schütteln Sie die Flasche sofort 1 Minute lang kräftig und lassen Sie sie anschließend 10 bis 30 Minuten lang stehen. Schütteln Sie erneut 1 Minute lang kräftig.
8. Vermerken Sie auf dem Flaschenetikett das Verfalldatum von 28 Tagen ab dem Datum der Rekonstitution.
9. Stellen Sie die Flasche auf eine ebene Fläche und entfernen Sie die Schutzkappe.
10. Drücken Sie den Adapter fest in den Flaschenhals.
11. Stellen Sie sicher, dass die Oberseite des Adapters mit der Oberseite des Flaschenhalses bündig ist. Der Adapter sollte bis zum Ende der 28-tägigen Haltbarkeitsdauer im Flaschenhals verbleiben.
12. Verschließen Sie die Flasche wieder mit der Schutzkappe.

#### Reinigung der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

Reinigen Sie die Applikationsspritze nach Gebrauch mit warmem Wasser.

Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen kann nach dem ersten Öffnen während der gesamten 28-tägigen Haltbarkeitsdauer verwendet werden (siehe Abschnitt 6.3).

#### Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Verbleibende Arzneimittelreste sind 28 Tage nach der Rekonstitution zu entsorgen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

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

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

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 20 Dezember 2012  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18 September 2017

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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

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

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

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

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

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

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

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

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**



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

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

betmiga 25 mg

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

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

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

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

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

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

betmiga 50 mg

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

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 25 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN****BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 50 mg Retardtabletten  
Mirabegron

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN****ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 8 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Eine Flasche enthält 830 mg Mirabegron.  
Nach Rekonstitution enthält eine Flasche 105 ml Suspension zum Einnehmen. Jeder ml der Suspension zum Einnehmen enthält 8 mg Mirabegron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält (E214) und (E218).

Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen.

1 Flasche enthält 8,3 g Granulat.

1 Flasche und 1 Messbecher in einem Beutel, 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, 1 Adapter

105 ml

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

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen nach Rekonstitution mit 100 ml Wasser.

Vor jedem Gebrauch 1 Minute kräftig schütteln.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Die rekonstituierte Suspension kann bis zu 28 Tage nach der Rekonstitution bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahrt werden. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bewahren Sie die Flasche bis zum Zeitpunkt der Rekonstitution im ungeöffneten Beutel auf, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel nach 28 Tagen entsorgen.

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

Astellas Pharma Europe B.V.



Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

betmiga 8 mg/ml

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

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER INNEREN UMHÜLLUNG****BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Betmiga 8 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen  
Mirabegron

**2. WIRKSTOFF(E)****3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen.

1 Flasche  
105 ml

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

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST****7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

**8. VERFALLDATUM**

verw.bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bewahren Sie die Flasche bis zur Rekonstitution im ungeöffneten Beutel auf.

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

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

## ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

### FLASCHE

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betmiga 8 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen  
Mirabegron

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Eine Flasche enthält 830 mg Mirabegron.

Nach Rekonstitution enthält eine Flasche 105 ml Suspension zum Einnehmen. Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 8 mg Mirabegron.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214) und Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218).  
Weitere Informationen finden Sie in der Packungsbeilage.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen.

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen nach Rekonstitution mit 100 ml Wasser.

Vor jedem Gebrauch 1 Minute kräftig schütteln.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verw.bis

Die rekonstituierte Suspension kann bis zu 28 Tage nach der Rekonstitution bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahrt werden. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Entsorgen nach: \_\_\_\_\_

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Bewahren Sie die Flasche bis zum Zeitpunkt der Rekonstitution im ungeöffneten Beutel auf, um sie vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

Nicht verwendetes Arzneimittel nach 28 Tagen entsorgen.

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

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

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

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

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

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

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

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

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

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

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

Betmiga wird angewendet:

- zur Behandlung der Symptome einer Erkrankung bei Erwachsenen, die überaktive Blase genannt wird.  
Zu den Symptomen gehören: plötzlicher Harndrang; auch imperativer Harndrang genannt: der Zwang, die Blase sofort zu entleeren, häufigerer Harndrang als gewöhnlich; auch häufigere Miktionsfrequenz (Blasenentleerungen) genannt, fehlende Kontrolle über die Blasenentleerung; auch Harn-(Drang)-Inkontinenz genannt.
- zur Behandlung einer Erkrankung bei Kindern im Alter von 3 bis unter 18 Jahren, die neurogene Detrusorüberaktivität genannt wird.  
Die neurogene Detrusorüberaktivität ist eine Erkrankung, bei der es zu unwillkürlichen Kontraktionen der Blase kommt. Diese Erkrankung kann bereits seit der Geburt bestehen oder durch eine Schädigung der Nerven, welche die Blase steuern, verursacht werden. Wenn die neurogene Detrusorüberaktivität nicht behandelt wird, kann dies zu einer Schädigung der Blase und/oder der Nieren führen. Betmiga wird verwendet, um die Urinmenge, die die Blase halten kann, zu steigern und den ungewollten Harnabgang zu verringern.

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

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

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

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

- wenn Sie Schwierigkeiten haben, Ihre Blase zu entleeren, oder wenn Sie einen schwachen Harnstrahl haben oder wenn Sie andere Arzneimittel zur Behandlung der überaktiven Blase oder der neurogenen Detrusorüberaktivität wie anticholinerge Arzneimittel einnehmen.
- wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben. Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Dosis verringern, oder er wird Ihnen sagen, Betmiga nicht einzunehmen, besonders, wenn Sie weitere Arzneimittel wie Itraconazol, Ketoconazol (Pilzinfektionen), Ritonavir (HIV/AIDS) oder Clarithromycin (bakterielle Infektionen) einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt über andere Arzneimittel, die Sie einnehmen.
- wenn Ihr Elektrokardiogramm (EKG, Aufzeichnung der Herzaktivität) eine Anomalie zeigt, die QT-Verlängerung genannt wird, oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine QT-Verlängerung verursachen, wie beispielsweise:
  - o Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen wie Chinidin, Sotalol, Procainamid, Ibutilid, Flecainid, Dofetilid und Amiodaron;
  - o Arzneimittel, die bei allergischer Rhinitis angewendet werden;
  - o Arzneimittel gegen psychische Erkrankungen (Antipsychotika) wie Thioridazin, Mesoridazin, Haloperidol und Chlorpromazin;
  - o Arzneimittel gegen Infektionen wie Pentamidin, Moxifloxacin, Erythromycin und Clarithromycin.

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

### **Kinder und Jugendliche**

Dieses Arzneimittel darf nicht an Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren zur Behandlung einer überaktiven Blase gegeben werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Betmiga in dieser Patientengruppe nicht erwiesen ist.

Betmiga darf nicht bei Kindern unter 3 Jahren zur Behandlung von neurogener Detrusorüberaktivität verwendet werden.

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

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

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

- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Thioridazin (ein Arzneimittel gegen psychische Erkrankungen), Propafenon oder Flecainid (Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen) oder Imipramin oder Desipramin (Arzneimittel gegen Depressionen) einnehmen. Bei diesen speziellen Arzneimitteln muss Ihr Arzt gegebenenfalls die Dosis anpassen.



- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Digoxin einnehmen (ein Arzneimittel gegen Herzleistungsschwäche oder Herzrhythmusstörungen). Ihr Arzt überwacht den Blutspiegel dieses Arzneimittels. Wenn der Blutspiegel nicht im gewünschten Bereich liegt, wird Ihr Arzt möglicherweise die Digoxin-Dosis anpassen.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Dabigatran-Etexilat einnehmen (ein Arzneimittel, das bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) und zusätzlichen Risikofaktoren angewendet wird, um das Risiko zu verringern, dass es durch die Bildung von Blutgerinnseln zu einer Verstopfung von Blutgefäßen im Gehirn oder im Körper kommt). Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosis dieses Arzneimittels anpassen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

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

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

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

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

### **Anwendung bei Erwachsenen mit überaktiver Blase**

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

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 3 bis unter 18 Jahren) mit neurogener Detrusorüberaktivität**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel einmal täglich ein. Nehmen Sie die Tabletten im Ganzen mit Flüssigkeit ein. Zerstoßen oder kauen Sie die Tabletten nicht. Betmiga muss zusammen mit Nahrung eingenommen werden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Dosis von Ihnen/Ihrem Kind eingenommen werden muss. Ihr Arzt bestimmt die richtige Dosis für jeden Patienten/jede Patientin anhand seines/ihrer Körpergewichts. Sie sollten die Anweisungen des Arztes sorgfältig befolgen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Weitere Nebenwirkungen sind:

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

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

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

- Scheideninfektion
- Harnblaseninfektion (Zystitis)
- spürbares Herzklopfen (Palpitationen)
- Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern)
- Störungen des oberen Verdauungssystems (Dyspepsie)

- Magenschleimhautentzündung (Gastritis)
- Juckreiz, Ausschlag oder Nesselausschlag (Urtikaria, Ausschlag, makulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, Pruritus)
- Gelenkschwellungen
- Juckreiz im Bereich von Vulva oder Scheide (vulvovaginaler Pruritus)
- erhöhter Blutdruck
- Anstieg der Leberwerte (GGT, AST und ALT)

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

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

**Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

- plötzlicher massiver Blutdruckanstieg (hypertensive Krise)

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

- Schlaflosigkeit
- Verwirrtheit

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

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist Betmiga aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Betmiga enthält

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

### Wie Betmiga aussieht und Inhalt der Packung

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

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

Betmiga ist in Aluminium-Aluminium-Blisterpackungen in Umkartons mit 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 oder 200 Tabletten verfügbar.

Möglicherweise sind in Ihrem Land nicht alle Packungsgrößen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel: + 36 1 577 8200

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor 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**

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

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: + 30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401300

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

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

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Betmiga 8 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen** Mirabegron

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

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

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

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

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

Betmiga enthält den Wirkstoff Mirabegron. Dieser Wirkstoff entspannt die Harnblasenmuskulatur (so genannter Beta-3-Adrenozeptoragonist) und verringert dadurch die neurogene Detrusorüberaktivität.

Betmiga wird zur Behandlung einer Erkrankung bei Kindern im Alter von 3 bis unter 18 Jahren angewendet, die neurogene Detrusorüberaktivität genannt wird. Die neurogene Detrusorüberaktivität ist eine Erkrankung, bei der es zu unwillkürlichen Kontraktionen der Blase kommt. Diese Erkrankung kann bereits seit der Geburt bestehen oder durch eine Schädigung der Nerven, welche die Blase steuern, verursacht werden. Wenn die neurogene Detrusorüberaktivität nicht behandelt wird, kann dies zu einer Schädigung der Blase und/oder der Nieren führen. Betmiga wird verwendet, um die Urinmenge, die die Blase halten kann, zu steigern und den ungewollten Harnabgang zu verringern.

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

**Betmiga darf nicht eingenommen werden,**

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

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

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

- wenn Sie Schwierigkeiten haben, Ihre Blase zu entleeren, oder wenn Sie einen schwachen Harnstrahl haben oder wenn Sie andere Arzneimittel zur Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität wie anticholinerge Arzneimittel einnehmen.

- wenn Sie eine Nieren- oder Lebererkrankung haben. Möglicherweise muss Ihr Arzt Ihre Dosis verringern, oder er wird Ihnen sagen, Betmiga nicht einzunehmen, besonders, wenn Sie weitere Arzneimittel wie Itraconazol, Ketoconazol (Pilzinfektionen), Ritonavir (HIV/AIDS) oder Clarithromycin (bakterielle Infektionen) einnehmen. Informieren Sie Ihren Arzt über andere Arzneimittel, die Sie einnehmen.
- wenn Ihr Elektrokardiogramm (EKG, Aufzeichnung der Herzaktivität) eine Anomalie zeigt, die QT-Verlängerung genannt wird, oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine QT-Verlängerung verursachen, wie beispielsweise:
  - Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen wie Chinidin, Sotalol, Procainamid, Ibutilid, Flecainid, Dofetilid und Amiodaron;
  - Arzneimittel, die bei allergischer Rhinitis angewendet werden;
  - Arzneimittel gegen psychische Erkrankungen (Antipsychotika) wie Thioridazin, Mesoridazin, Haloperidol und Chlorpromazin;
  - Arzneimittel gegen Infektionen wie Pentamidin, Moxifloxacin, Erythromycin und Clarithromycin.

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

### **Kinder und Jugendliche**

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

Betmiga darf nicht bei Kindern im Alter von unter 3 Jahren zur Behandlung einer neurogenen Detrusorüberaktivität verwendet werden.

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

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

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

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

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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



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

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

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

### **Betmiga enthält Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Natrium.**

Kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 10 ml Suspension zum Einnehmen, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

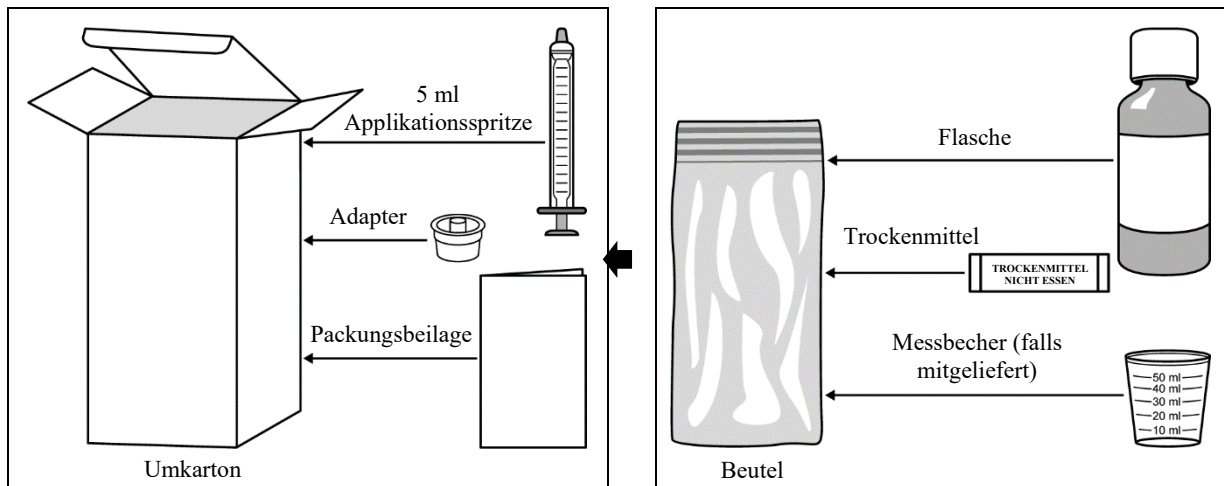
Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel einmal täglich ein. Betmiga muss mit Nahrung eingenommen werden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, welche Dosis Sie oder Ihr Kind einnehmen sollen/soll. Ihr Arzt bestimmt die richtige Dosis für jeden Patienten/jede Patientin anhand seines/ihrer Körpergewichts. Sie sollten die Anweisungen des Arztes sorgfältig befolgen.

### **Wie ist Betmiga mit einer Applikationsspritze einzunehmen?**

Die Rekonstitution sollte von einem Apotheker vorgenommen werden, außer in Situationen, in denen Apotheker dazu nicht in der Lage sind. In Situationen, in denen kein Apotheker die Rekonstitution durchführen kann, verwenden Sie den mitgelieferten Messbecher, um das für die Rekonstitution verwendete Wasservolumen abzumessen.

Verwenden Sie zum Abmessen der richtigen Dosis die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und den Adapter, die mit dem Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen geliefert werden. Wenn Sie eine Dosis von mehr als 5 ml pro Tag einnehmen müssen, verwenden Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen zweimal, um die Gesamtmenge jeder Dosis anzuwenden. Folgende Artikel sind in der Verpackung enthalten:



Hinweis: Messbecher (falls mitgeliefert), Flasche und Trockenmittel sind im Beutel enthalten. Der Beutel befindet sich zusammen mit der Applikationsspritze, dem Adapter und der Packungsbeilage im Karton.

### Vorbereitung für den ersten Gebrauch einer Flasche Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen (mit Messbecher)

Hinweis: Wenn die Rekonstitution bereits von einem Apotheker durchgeführt wurde, überspringen Sie bitte diesen Abschnitt und fahren Sie mit dem darauffolgenden Abschnitt fort („Vor jeder Einnahme“).

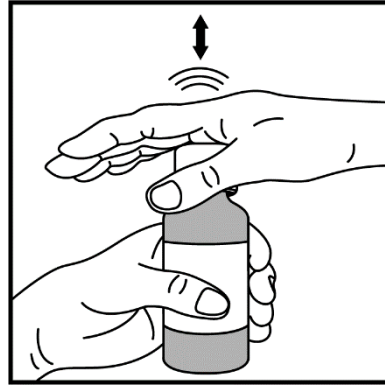
1.
  - Öffnen Sie den Karton und entnehmen Sie den Beutel, die Spritze und den Adapter.
  - Belassen Sie die Flasche bis zur Rekonstitution im ungeöffneten Beutel.
  - Öffnen Sie den Beutel und entnehmen Sie die Flasche und den Messbecher.



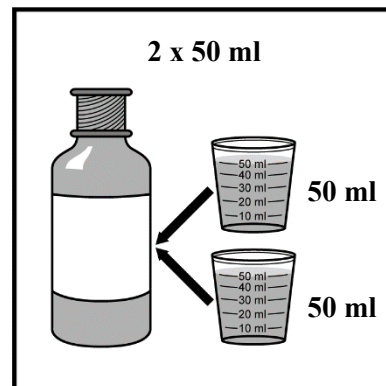
2.
  - Entsorgen Sie den leeren Beutel und das Trockenmittel. Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.



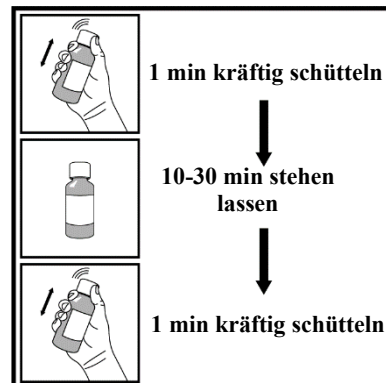
- 3.
- Klopfen Sie mehrmals auf die Oberseite der verschlossenen Flasche, um das Granulat aufzulockern.
  - Stellen Sie die Flasche auf eine ebene Fläche und entfernen Sie die Schutzkappe.



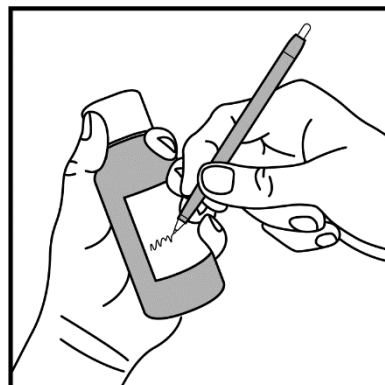
- 4.
- Messen Sie mit dem Messbecher 50 ml Wasser ab und gießen Sie es in die Flasche.
  - Messen Sie mit dem Becher weitere 50 ml Wasser ab und gießen Sie es in die Flasche, sodass insgesamt 100 ml Wasser eingefüllt sind.



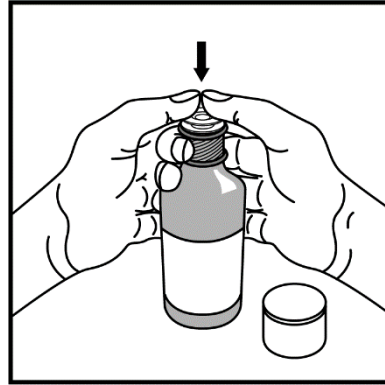
- 5.
- Verschließen Sie die Flasche wieder mit der Schutzkappe.
  - Schütteln Sie die Flasche sofort 1 Minute lang kräftig und lassen Sie sie anschließend 10 bis 30 Minuten lang stehen.
  - Schütteln Sie erneut 1 Minute lang kräftig.



- 6.
- Vermerken Sie auf dem Flaschenetikett das Verfalldatum von 28 Tagen ab dem Datum der Rekonstitution.



- 7.
- Stellen Sie die Flasche auf eine ebene Fläche und entfernen Sie die Schutzkappe.
  - Drücken Sie den Adapter fest in den Flaschenhals.
  - Stellen Sie sicher, dass die Oberseite des Adapters mit der Oberseite des Flaschenhalses bündig ist. Der Adapter sollte bis zum Ende der 28-tägigen Haltbarkeitsdauer im Flaschenhals verbleiben.
  - Verschließen Sie die Flasche wieder mit der Schutzkappe.



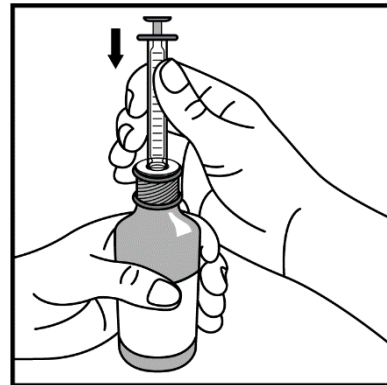
### Vor jeder Einnahme

Hinweis: Schütteln Sie die Flasche jeden Tag 1 Minute lang kräftig, um sicherzustellen, dass das Granulat gut verteilt ist.

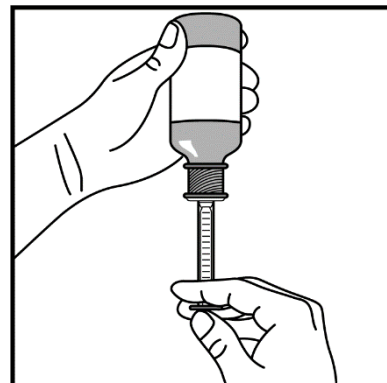
- 1.
- Schütteln Sie die Flasche 1 Minute lang kräftig.
  - Lassen Sie sie stehen, bis der Schaum auf der Oberfläche der Suspension verschwunden ist (ca. 1 bis 2 Minuten).



- 2.
- Entfernen Sie die Schutzkappe von der Flasche.
  - Führen Sie die Spitze der Applikationsspritze in die Öffnung in der Mitte des Flaschenadapters ein, bis sie fest sitzt.
  - Ziehen Sie den Kolben der Spritze nicht zurück.

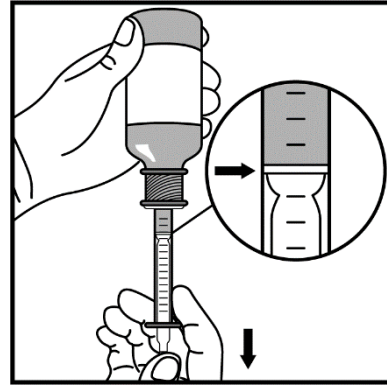


- 3.
- Drehen Sie Flasche und Spritze vorsichtig auf den Kopf.

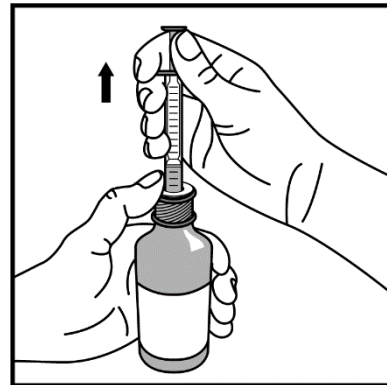


- 4.
- Ziehen Sie den Kolben der Spritze langsam zurück, um die von Ihrem Arzt verordnete Menge aus der umgedrehten Flasche aufzuziehen. Das Arzneimittel muss innerhalb von 1 Stunde nach dem Aufziehen in die Spritze eingenommen werden.
  - Wenn Ihr Arzt Ihnen mehr als 5 ml zur Einnahme verordnet hat, muss die Spritze zweimal verwendet werden.

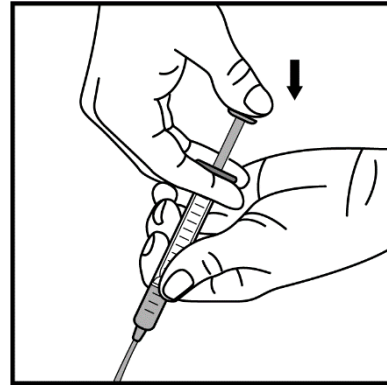
Beispiel: Wenn die Dosis 8 ml beträgt, ziehen Sie zuerst 5 ml auf und nehmen das Arzneimittel ein und ziehen dann 3 ml auf und nehmen das Arzneimittel erneut ein.



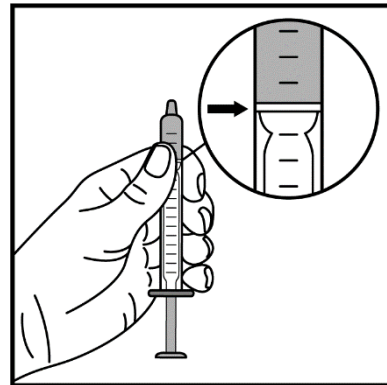
- 5.
- Lassen Sie die Spritze an Ort und Stelle und drehen Sie die Flasche in die aufrechte Position. Achten Sie darauf, dass sich der Kolben der Spritze dabei nicht bewegt.
  - Ziehen Sie die Spritze vorsichtig vom Adapter ab.
  - Verschließen Sie die Flasche nach Beendigung der Dosisentnahme mit der Schutzkappe.



- 6.
- Wenn Sie versehentlich zu viel Arzneimittel aufgezogen haben, entfernen Sie die überschüssige Menge.



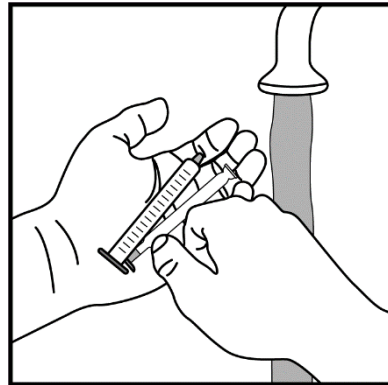
- 7.
- Vergewissern Sie sich, dass die richtige Menge abgemessen wurde.



8. • Stecken Sie die Spritze in den Mund und drücken Sie den Kolben vorsichtig nach unten, um das Arzneimittel zu verabreichen.



9. • Nehmen Sie die Spritze auseinander und spülen Sie sie mit warmem Wasser.  
• Lassen Sie diese vor Wiederverwendung ausreichend lange trocknen.



Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

Setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt, Apotheker oder einem Krankenhaus in Verbindung und fragen Sie um Rat, wenn Sie zu viel Betmiga eingenommen haben oder wenn jemand anders versehentlich Betmiga eingenommen hat.

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

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

Wenn Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels vergessen haben, nehmen Sie die ausgelassene Dosis ein, wenn seit der ausgelassenen Dosis nicht mehr als 12 Stunden vergangen sind. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, lassen Sie die vergessene Dosis aus und nehmen Sie das Arzneimittel dann zu den üblichen Zeiten wieder ein.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Weitere Nebenwirkungen sind:

##### **Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

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

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

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

##### **Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

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

**Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen)

- plötzlicher massiver Blutdruckanstieg (hypertensive Krise)

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

- Schlaflosigkeit
- Verwirrtheit

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

## **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist Betmiga aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Bewahren Sie die Flasche im ungeöffneten Beutel auf, um sie bis zum Zeitpunkt der Rekonstitution vor Feuchtigkeit zu schützen.

Bewahren Sie die Applikationsspritze unter sauberen und trockenen Bedingungen auf und schützen Sie sie vor Sonnenlicht und Hitze.

Die rekonstituierte Suspension kann bis zu 28 Tage nach dem Datum ihrer Herstellung bei Temperaturen unter 25 °C aufbewahrt werden. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Verbleibende Arzneimittelreste sind 28 Tage nach der Rekonstitution zu entsorgen.

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

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Betmiga enthält**

- Der Wirkstoff ist: Mirabegron. Eine Flasche Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen enthält 830 mg Mirabegron. Nach Rekonstitution enthält eine Flasche 105 ml Suspension zum Einnehmen. Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 8 mg Mirabegron.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218); Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214); Natriumpolystyrolsulfonat; Salzsäure, verdünnt; Xanthangummi;



Hypromellose; Mannitol (E421); Magnesiumstearat; Acesulfam-Kalium; Simethicon; Siliziumdioxid, kolloidal hydratisiert. Siehe Abschnitt 2 „Betmiga enthält Ethyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E214), Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph.Eur.) (E218) und Natrium“.

### **Wie Betmiga aussieht und Inhalt der Packung**

Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen ist ein gelblich-weißes Granulat. Nach der Rekonstitution ist die Suspension zum Einnehmen blass bräunlich-gelb.

Es gibt zwei Darreichungsformen von Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen, und beide werden als Mehr-Komponenten-Präparat zur Rekonstitution geliefert. Eine Darreichungsform enthält:

- Im Karton: Beutel, 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, Adapter und Packungsbeilage
- Im Beutel: Messbecher, braune Flasche aus Polyethylenterephthalat (PET) (118 ml) mit Schraubverschluss aus Polypropylen (PP) und Trockenmittel

Die andere Darreichungsform enthält:

- Im Karton: Beutel, 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, Adapter und Packungsbeilage
- Im Beutel: braune Flasche aus Polyethylenterephthalat (PET) (118 ml) mit Schraubverschluss aus Polypropylen (PP) und Trockenmittel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

#### **Hersteller**

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

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

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel: + 36 1 577 8200

**Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor 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**

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

**Malta**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: + 30 210 8189900

**Nederland**

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

**Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401300

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

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