

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter
Betmiga 50 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Betmiga 25 mg depottabletter:

En tablett inneholder 25 mg mirabegron.

Betmiga 50 mg depottabletter:

En tablett inneholder 50 mg mirabegron.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Betmiga 25 mg tabletter:

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

Betmiga 50 mg tabletter:

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Overaktiv blære hos voksne

Betmiga depottabletter er indisert for symptomatisk behandling av urgency, økt vannlatingsfrekvens og urgeinkontinens hos voksne pasienter med overaktiv blære-syndrom (OAB).

Nevrogen detrusoroveraktivitet i den pediatrike populasjonen

Betmiga depottabletter er indisert for behandling av nevrogen detrusoroveraktivitet (NDO) hos pediatrike pasienter i alderen 3 til under 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Overaktiv blære

Voksne (inkludert eldre)

Anbefalt dose er 50 mg én gang daglig.

Nevrogen detrusoroveraktivitet i den pediatrike populasjonen

Betmiga depottabletter eller Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon kan administreres til pediatrike pasienter i alderen 3 til under 18 år med NDO, basert på pasientens kroppsvekt.

Depottablettene kan administreres til pasienter som veier 35 kg eller mer; granulat til depotmikstur, suspensjon anbefales for pasienter under 35 kg. Pasienter som får en dose på 6 ml mikstur kan bytte til

en tablettedose på 25 mg, og pasienter som får en dose på 10 ml mikstur kan bytte til en tablettedose på 50 mg.

Den anbefalte startdosen av Betmiga depottabletter er 25 mg én gang daglig sammen med mat. Om nødvendig kan dosen økes til en maksimal dose på 50 mg én gang daglig med mat etter 4 til 8 uker. Under langtidsbehandling bør pasienter med jevne mellomrom evalueres for fortsettelse av behandlingen og for potensiell dosejustering, minst årlig eller oftere hvis indisert.

Pasienter skal instrueres om å ta eventuelle glemte doser, med mindre det har gått mer enn 12 timer siden den glemte dosen. Hvis det har gått mer enn 12 timer, kan den glemte dosen hoppes over, og neste dose skal tas til vanlig tid.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Betmiga er ikke studert hos pasienter med terminal nyresykdom (End Stage Renal Disease, ESRD) (estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pasienter som trenger hemodialyse, eller pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) og anbefales derfor ikke til disse pasientpopulasjonene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabellen nedenfor viser anbefalt daglig dose for voksne OAB-pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Tabell 1: Anbefalt daglig dose for voksne OAB-pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Parameter	Klassifikasjon	Dose (mg)
Nedsatt nyrefunksjon ⁽¹⁾	Lett/moderat*	50
	Alvorlig**	25
	ESRD	Ikke anbefalt
Nedsatt leverfunksjon ⁽²⁾	Lett*	50
	Moderat**	25
	Alvorlig	Ikke anbefalt

1. Lett/moderat: eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²; alvorlig: eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

2. Lett: Child-Pugh-klasse A; moderat: Child-Pugh-klasse B; alvorlig: Child-Pugh-klasse C.

* Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon eller lett nedsatt leverfunksjon som samtidig får sterke CYP3A-hemmere, er den anbefalte dosen ikke mer enn 25 mg.

** Anbefales ikke for bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon som samtidig får sterke CYP3A-hemmere.

Tabellen nedenfor viser anbefalt daglig dose for pediatriske NDO-pasienter i alderen 3 til under 18 år med nedsatt nyre- eller leverfunksjon og en vekt på 35 kg eller mer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabell 2: Anbefalt daglig dose for pediatriske NDO-pasienter i alderen 3 til under 18 år med nedsatt nyre- eller leverfunksjon og en vekt på 35 kg eller mer

Parameter	Klassifikasjon	Startdose (mg)	Maksimal dose (mg)
Nedsatt nyrefunksjon ⁽¹⁾	Lett/moderat*	25	50
	Alvorlig**	25	25
	ESRD	Ikke anbefalt	
Nedsatt leverfunksjon ⁽²⁾	Lett*	25	50
	Moderat**	25	25
	Alvorlig	Ikke anbefalt	

1. Lett/moderat: eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²; alvorlig: eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.
 2. Lett: Child-Pugh-klasse A; moderat: Child-Pugh-klasse B; alvorlig: Child-Pugh-klasse C.
- * Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon eller lett nedsatt leverfunksjon som samtidig får sterke CYP3A-hemmere, er den anbefalte dosen ikke mer enn startdosen.
- ** Anbefales ikke for bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon som samtidig får sterke CYP3A-hemmere.

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig avhengig av kjønn.

Pediatrisk populasjon

Overaktiv blære

Sikkerhet og effekt av mirabegron hos barn under 18 år med OAB har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Nevrogen detrusoroveraktivitet

Sikkerhet og effekt av mirabegron hos barn under 3 år har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Overaktiv blære hos voksne

Tabletten tas med væske og skal svelges hel og ikke tygges, deles eller knuses. Tabletten kan tas til eller utenom måltid.

Nevrogen detrusoroveraktivitet i den pediatriske populasjonen

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

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig ukontrollert hypertensjon definert som systolisk blodtrykk ≥ 180 mm Hg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 110 mm Hg.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Betmiga er ikke studert hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller pasienter som trenger hemodialyse og anbefales derfor ikke til denne pasientpopulasjonen. Det foreligger begrensede data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²); basert på en farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2) anbefales en dose på 25 mg én gang daglig for denne populasjonen. Dette legemidlet anbefales ikke til bruk hos pasienter med

alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²) som samtidig behandles med sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

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

Hypertensjon

Overaktiv blære hos voksne

Mirabegron kan øke blodtrykket. Blodtrykket bør måles ved oppstart og jevnlig under behandling med mirabegron, spesielt hos hypertensive pasienter.

Det foreligger begrensede data fra pasienter med hypertensjon trinn 2 (systolisk blodtrykk $\geq$ 160 mm Hg eller diastolisk blodtrykk $\geq$ 100 mm Hg).

Nevrogen detrusoroveraktivitet i den pediatrike populasjonen

Mirabegron kan øke blodtrykket hos pediatrike pasienter. Blodtrykksøkning hos barn (3 til under 12 år) kan være høyere enn hos ungdom (12 til under 18 år). Blodtrykket bør måles ved oppstart og jevnlig under behandling med mirabegron.

Pasienter med kongenital eller ervervet QT-forlengelse

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

Pasienter med blæreobstruksjon og pasienter som tar antimuskarine legemidler mot OAB

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-data

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

In vivo-data

Legemiddelinteraksjoner

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

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

Effekt av enzymhemmere

Eksposeringen for mirabegron (AUC) ble 1,8 ganger høyere ved tilstedeværelse av ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A/P-gp, hos friske frivillige. Ingen dosejustering er nødvendig når Betmiga kombineres med hemmere av CYP3A og/eller P-gp. Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²) eller lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) som samtidig får behandling med sterke CYP3A-hemmere, som itraconazol, ketokonazol, ritonavir og klaritromycin, er imidlertid anbefalt dosering 25 mg én gang daglig (se pkt. 4.2). Betmiga anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²) eller pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) som samtidig behandles med sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Effekt av enzyminduktorer

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

Effekt av CYP2D6-polymorfisme

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

Effekt av mirabegron på CYP2D6-substrater

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

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

Effekt av mirabegron på transportører

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

Andre interaksjoner

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

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Betmiga er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller en begrenset mengde data på bruk av mirabegron hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Betmiga er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

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

Betmiga skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til Betmiga ble evaluert hos 8 433 voksne pasienter med OAB, hvorav 5 648 fikk minst én dose mirabegron i fase 2/3 av det kliniske programmet, og 622 pasienter fikk Betmiga i minst 1 år (365 dager). I de tre 12-ukers dobbeltblinde, placebokontrollerte fase 3-studiene fullførte 88 % av pasientene behandlingen med dette legemidlet, og 4 % av pasientene avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. De fleste bivirkninger var milde til moderate.

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

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

Bivirkningstabell

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

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

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

*Observert etter markedsføring

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til mirabegron tabletter og mikstur, suspensjon ble evaluert hos 86 pediatriske pasienter i alderen 3 til under 18 år med NDO i en 52-ukers, åpen, baseline-kontrollert, multisenter dosetitreringsstudie. De vanligst rapporterte bivirkningene observert i den pediatriske populasjonen var urinveisinfeksjon, forstoppelse og kvalme.

Hos pediatriske pasienter med NDO ble det ikke rapportert om alvorlige bivirkninger.

Samlet sett er sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom lik den som er observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot hyppig vannlating og inkontinens ATC-kode: G04BD12.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Urodynamikk

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

Effekt på QT-intervallet

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

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

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

Effekter på pulsfrekvens og blodtrykk hos voksne pasienter med OAB

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

Effekter på blodtrykk hos pediatriske pasienter med NDO

Mirabegron kan øke blodtrykket hos pediatriske pasienter. Blodtrykksøkning hos barn (3 til under 12 år) kan være høyere enn hos ungdom (12 til under 18 år). Blodtrykket bør måles ved oppstart og jevnlig under behandling med mirabegron.

Effekt på intraokulært trykk (IOP)

Mirabegron 100 mg én gang daglig økte ikke det intraokulære trykket hos friske voksne personer etter 56 dagers behandling. I en fase 1-studie som undersøkte effekten av Betmiga på IOP ved bruk av Goldmann-tonometri hos 310 friske personer, var en dose mirabegron 100 mg non-inferior i forhold til

placebo for det primære endepunktet for behandlingsforskjellen i gjennomsnittlig endring fra baseline til dag 56 i personenes gjennomsnittlige IOP; øvre grense av det tosidige 95 % CI av behandlingsforskjellen mellom mirabegron 100 mg og placebo var 0,3 mm Hg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Overaktiv blære hos voksne pasienter

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

De ko-primære effektendepunktene var (1) endring fra baseline til behandlingsslutt i gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer og (2) endring fra baseline til behandlingsslutt i gjennomsnittlig antall vannlatinger per 24 timer basert på en 3-dagers vannlatingsdagbok. Mirabegron demonstrerte større statistisk signifikante forbedringer enn placebo for både de ko-primære og de sekundære endepunktene (se tabell 3 og 4).

Tabell 3: Ko-primære og utvalgte sekundære effektivitetsendepunkter ved behandlingsslutt for sammenstilte studier hos voksne

Parameter	Sammenstilte studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (ko-primære)		
n	878	862
Gjennomsnitt baseline	2,73	2,71
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,10	-1,49
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % CI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig antall vannlatinger per 24 timer (FAS) (ko-primære)		
n	1 328	1 324
Gjennomsnitt baseline	11,58	11,70
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,20	-1,75
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig mengde tømt (ml) per vannlating (FAS) (sekundært)		
n	1 328	1 322
Gjennomsnitt baseline	159,2	159,0
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	9,4	21,4
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig urgency-nivå (FAS) (sekundært)		
n	1 325	1 323
Gjennomsnitt baseline	2,39	2,42
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-0,15	-0,26
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig antall urgency inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (sekundært)		
n	858	834
Gjennomsnitt baseline	2,42	2,42
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-0,98	-1,38
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig antall episoder med urgency grad 3 eller 4 per 24 timer (FAS) (sekundært)		
n	1 324	1 320
Gjennomsnitt baseline	5,61	5,80
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,29	-1,93
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-verdi	--	< 0,001‡
Behandlingstilfredshet – visuell analog skala (FAS) (sekundært)		
n	1 195	1 189
Gjennomsnitt baseline	4,87	4,82
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	1,25	2,01
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-verdi	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

KI: Konfidensintervall

Tabell 4: Ko-primære og utvalgte sekundære effektivitetsendepunkter ved behandlingsslutt for studiene 046, 047 og 074 hos voksne

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (ko-primære)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Gjennomsnitt baseline	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % konfidensintervall	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-verdi	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Gjennomsnittlig antall vannlatinger per 24 timer (FAS) (ko-primære)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Gjennomsnitt baseline	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % konfidensintervall	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-verdi	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Gjennomsnittlig mengde tømt (ml) per vannlating (FAS) (sekundært)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Gjennomsnitt baseline	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % konfidensintervall	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-verdi	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig urgency-nivå (FAS) (sekundært)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Gjennomsnitt baseline	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41

Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % konfidensintervall	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-verdi	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Gjennomsnittlig antall urgency-inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (sekundært)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Gjennomsnitt baseline	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % konfidensintervall	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-verdi	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Gjennomsnittlig antall episoder med urgency grad 3 eller 4 per 24 timer (FAS) (sekundært)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Gjennomsnitt baseline	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % konfidensintervall	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-verdi	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Behandlingstilfredshet – visuell analog skala (FAS) (sekundært)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gjennomsnitt baseline	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % konfidensintervall	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-verdi	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

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

Subjektiv forbedring i helserelaterte målinger av livskvalitet

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

Effekt hos pasienter med eller uten tidligere antimuskarin behandling mot OAB

Effekt ble demonstrert hos pasienter med og uten tidligere antimuskarin behandling mot OAB. I tillegg hadde mirabegron effekt hos pasienter som tidligere hadde avbrutt antimuskarin behandling mot OAB på grunn av utilstrekkelig effekt (se tabell 5).

Tabell 5: Ko-primære effektendepunkter for voksne pasienter med tidligere antimuskarin behandling mot OAB

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

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

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

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

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

Nevrogen detrusoroveraktivitet hos pediatriske pasienter

Effektiviteten av mirabegron tabletter og mikstur, suspensjon ble evaluert i en 52-ukers, åpen, baseline-kontrollert, multisenter dosetitreringsstudie for behandling av NDO hos pediatriske pasienter. Pasientene hadde diagnosen NDO med ufrivillige detrusorkontraksjoner med økning i detrusortrykk over 15 cm H₂O og utført ren intermitterende kateterisering (CIC). Pasienter ≥ 35 kg fikk tabletter og pasienter < 35 kg (eller ≥ 35 kg, men som ikke tålte tabletter) fikk mikstur, suspensjon. Mirabegron ble administrert oralt én gang daglig sammen med mat til alle pasienter. Startdosen (PED25) var én 25 mg tablett eller mellom 3–6 ml mikstur, suspensjon (avhengig av pasientens vekt). Denne dosen ble opptitrert til PED50, én 50 mg tablett eller mellom 6–11 ml mikstur, suspensjon (avhengig av kroppsvekt). Dosetitreringsperioden var maksimalt 8 uker etterfulgt av en periode med vedlikeholdsdose på minst 52 uker.

Totalt 86 pasienter i alderen 3 til under 18 år fikk mirabegron. Av disse fullførte 71 pasienter behandling gjennom uke 24, og 70 fullførte 52 uker med behandling. Totalt 68 pasienter hadde gyldige urodynamiske målinger for evaluering av effekt. Studiepopulasjonen omfattet 39 (45,3 %) menn og 47 (54,7 %) kvinner. Optimalisert vedlikeholdsdose i denne studiepopulasjonen inkluderte 94 % av pasientene ved maksimaldose, og 6 % av pasientene ved startdose.

De vanligste (hos mer enn 10 % av alle pasienter) bakenforliggende medisinske tilstander relatert til NDO hos barn og ungdom inkludert i studien var medfødt anomali i sentralnervesystemet (henholdsvis 54,5 % og 48,4 %), meningomyelocele (henholdsvis 27,3 % og 19,4 %) og spina bifida (henholdsvis 10,9 % og 12,9 %). Hos ungdom hadde 12,9 % en ryggmargsskade.

Det primære effektendepunktet var endring fra baseline i maksimal cystometrisk kapasitet (MCC) etter 24 uker med mirabegron-behandling. Forbedringer i MCC ble observert i alle pasientgruppene (se tabell 6).

Tabell 6: Primært effektendepunkt hos pediatriske pasienter med NDO

Parameter	Barn i alderen 3 til < 12 år (N = 43)* Gjennomsnitt (SD)	Ungdom i alderen 12 til < 18 år (N = 25)* Gjennomsnitt (SD)
Maksimal cystometrisk kapasitet (ml)		
Baseline	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Uke 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Endring fra baseline	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % konfidensintervall	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N er antall pasienter som tok minst én dose og ga gyldige verdier for MCC ved baseline og uke 24.

De sekundære effektendepunktene var endring fra baseline i strekkbarhet i blæren, antall overaktive detrusorkontraksjoner, detrusortrykk ved slutten av blærefyllingen, blærevolum før første detrusorkontraksjon, maksimalt urinvolum etter kateterisering per dag og antall lekkasje-episoder per dag etter 24 uker med mirabegronbehandling (se tabell 7).

Tabell 7: Sekundære effektendepunkter hos pediatriske pasienter med NDO

Parameter	Barn i alderen 3 til < 12 år (N = 43)* Gjennomsnitt (SD)	Ungdom i alderen 12 til < 18 år (N = 25)* Gjennomsnitt (SD)
Strekkebarhet i blæren (ml/cm H₂O)†		
Baseline	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Uke 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Endring fra baseline	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % konfidensintervall	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Antall overaktive detrusorkontraksjoner (> 15 cm H₂O)†		
Baseline	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Uke 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Endring fra baseline	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % konfidensintervall	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detrusortrykk (cm H₂O) ved slutten av blærefylling†		
Baseline	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Uke 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Endring fra baseline	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % konfidensintervall	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Blærevolum før første detrusorkontraksjon (> 15 cm H₂O)†		
Baseline	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Uke 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Endring fra baseline	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % konfidensintervall	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maksimalt urinvolum etter kateterisering per dag (ml)†		
Baseline	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Uke 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Endring fra baseline	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 % konfidensintervall	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Antall lekkasje-episoder per dag†		
Baseline	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Uke 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Endring fra baseline	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 % konfidensintervall	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N er antall pasienter som tok minst én dose og ga gyldige verdier for MCC ved baseline og uke 24.

† Antall pasienter (barn/ungdom) med tilgjengelige data for både baseline og uke 24; strekkebarhet i blæren: n = 33/21; antall overaktive detrusorkontraksjoner: n = 36/22; detrusortrykk ved slutten av blærefylling: n = 36/22; blærevolum før første detrusorkontraksjon: n = 38/24; maksimalt urinvolum etter kateterisering per dag: n = 41/23; antall lekkasje-episoder per dag: n = 26/21.

Endepunktene i pasient- eller klinikerrapporterte spørreskjemaer inkluderte akseptabilitet, endring fra baseline i Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q), endring fra baseline i Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S) og Clinician Global Impression of Change (CGI-C) (se tabell 8).

Tabell 8: Endepunkter i pasient- eller klinikerrapporterte spørreskjemaer hos pediatriske pasienter med NDO

Parameter	Barn i alderen 3 til < 12 år (N = 43)* Gjennomsnitt (SD)	Ungdom i alderen 12 til < 18 år (N = 25)* Gjennomsnitt (SD)
Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q)-skår†		
Baseline	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Uke 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Endring fra baseline	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % konfidensintervall	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Total Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S)-skår†		
Baseline	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Uke 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Endring fra baseline	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 % konfidensintervall	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Total Clinician Global Impression of Change (CGI-C) ved uke 24, N (%)†		
Veldig mye bedre	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Mye bedre	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimalt bedre	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Ingen endring	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimalt verre	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Mye verre	0	0
Veldig mye verre	0	0

* N er antall pasienter som tok minst én dose og ga gyldige verdier for MCC ved baseline og uke 24.

† Antall pasienter (barn/ungdom) med tilgjengelige data for både baseline og uke 24. PIN-Q-skår: n = 24/21, total PGI-S-skår: n = 25/22; total CGI-C ved uke 24: n = 41/24.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Betmiga i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved "Behandling av idiopatisk overaktiv blære" (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Voksne

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

Pediatrisk populasjon

Median $T_{\max}$ for mirabegron etter oral administrasjon av en enkeltdose med mirabegron tabletter eller mikstur, suspensjon hos pasienter i matet tilstand var 4–5 timer. Populasjonsfarmakokinetisk analyse forutsa at median $T_{\max}$ for mirabegron tabletter eller mikstur, suspensjon ved steady state var 3–4 timer.

Biotilgjengeligheten til formuleringen med mikstur, suspensjon er lavere enn for tablett. Forholdet mellom gjennomsnittlig eksponering (AUC_{τ}) av mikstur, suspensjon og tablett er omtrent 45 %.

Effekt av mat på absorpsjonen

Voksne

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

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske populasjonsmodellen forutsa at pasientene som fikk mirabegron i matet tilstand, ville ha 44,7 % av AUC_{τ} ved steady state i forhold til en lik dose administrert i fastende tilstand. Denne verdien samsvarer med AUC_{inf} -resultatene sett i enkeltdose mateffektstudiene av mirabegron. I fase 3-studiene på pediatriske pasienter ble mirabegron administrert sammen med mat og viste både sikkerhet og effekt. Doseringsanbefalinger er basert på eksponeringen som forventes i matet tilstand. Mirabegron bør derfor tas sammen med mat i anbefalt dose hos pediatriske pasienter.

Distribusjon

Voksne

Mirabegron blir omfattende distribuert. Distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) er ca. 1 670 l. Mirabegron binder seg (ca. 71 %) til plasmaproteiner hos menneske og viser moderat affinitet for albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Mirabegron distribueres til erytrocytter. Erytrocytt-konsentrasjonene av ^{14}C -mirabegron *in vitro* var omkring 2 ganger høyere enn i plasma.

Pediatrisk populasjon

Distribusjonsvolumet av mirabegron var relativt stort og økte med økende kroppsvekt i samsvar med allometriske prinsipper basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Alder, kjønn og pasientpopulasjon hadde ingen innvirkning på distribusjonsvolumet etter å ha tatt hensyn til potensielle forskjeller i kroppsvekt.

Biotransformasjon

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

Basert på *in vitro*-studier er det ikke sannsynlig at mirabegron hemmer metaboliseringen av samtidig administrerte legemidler som metaboliseres av følgende cytokrom P450-enzym: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1, ettersom mirabegron ikke hemmet aktiviteten til disse enzymene ved klinisk relevante konsentrasjoner. Mirabegron induerte ikke CYP1A2 eller CYP3A.

Mirabegron forventes ikke å forårsake noen klinisk relevant hemming av den OCT-medierte legemiddeltransporten.

Selv om *in vitro*-studier tyder på at CYP2D6 og CYP3A4 har en rolle i den oksidative metabolismen av mirabegron, indikerer *in vivo*-resultater at disse isozymene spiller en begrenset rolle i den samlede eliminasjonen. Studier *in vitro* og *ex vivo* har vist at butyrylkolinesterase, UGT og muligens alkoholdehydrogenase (ADH) er involvert i metabolismen av mirabegron, i tillegg til CYP3A4 og CYP2D6.

CYP2D6-polymorfisme

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

Eliminasjon

Voksne

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

Pediatrisk populasjon

Clearance av mirabegron ble forventet å øke hos pasienter med økende kroppsvekt i samsvar med allometriske prinsipper basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse. Parameteren tilsynelatende clearance ble betydelig påvirket av dose, formulering og mateffekter på relativ biotilgjengelighet. Verdiene for tilsynelatende clearance var svært varierende, men generelt like mellom barn og ungdom, til tross for forskjeller i kroppsvekt, på grunn av disse effektene på biotilgjengelighet.

Alder

Voksne

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

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter fra 3 til under 18 år ble ikke alder predikert å ha noen innvirkning på viktige farmakokinetiske parametere for mirabegron etter å ha tatt hensyn til forskjeller i kroppsvekt. Modeller som inkluderte alder, førte ikke til betydningsfulle forbedringer i den pediatriske populasjonsfarmakokinetiske modellen, noe som indikerer at inkludering av kroppsvekt var tilstrekkelig for å forklare forskjeller i mirabegrons farmakokinetikk knyttet til alder.

Kjønn

Voksne

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

Pediatrisk populasjon

Kjønn har ingen betydningsfull innvirkning på mirabegrons farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen fra 3 til under 18 år.

Etnisitet

Farmakokinetikken til mirabegron hos voksne påvirkes ikke av etnisitet.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter administrasjon av en enkeltdose på 100 mg Betmiga til voksne frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR-MDRD 60 til 89 ml/min/1,73 m²), økte gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC for mirabegron med 6 % og 31 % sammenlignet med voksne frivillige med normal nyrefunksjon. Hos voksne frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR-MDRD 30 til 59 ml/min/1,73 m²), økte $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 23 % og 66 %. Hos voksne frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR-MDRD 15 til 29 ml/min/1,73 m²), var de gjennomsnittlige $C_{\max}$ - og AUC-verdiene 92 % og 118 % høyere. Mirabegron er ikke blitt studert hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller hos pasienter som trenger hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Den generelle sikkerhetsprofilen som ble sett hos juvenile rotter, var sammenlignbar med den som ble observert hos voksne dyr. Sikkerhetsstudier med gjentatte doser utført på juvenile rotter viste ingen effekt på fysisk utvikling eller seksuell modning. Administrasjon av mirabegron fra avvenning til kjønnsmodning hadde ingen effekt på paringsevne, fertilitet eller embryoføtal utvikling. Administrasjon av mirabegron økte lipolyse og matinntak hos juvenile rotter.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Makrogoler 8000 og 2 000 000
Hydroksypropylcellulose
Butylhydroksytoluen
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Betmiga 25 mg depottabletter:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Makrogol 8000
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

Betmiga 50 mg depottabletter:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Makrogol 8000
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20 desember 2012
Dato for siste fornyelse: 18. september 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 8 mg/ml granulat til depotmikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én flaske inneholder 8,3 g mirabegrongranulat til depotmikstur, suspensjon (830 mg mirabegron).

Etter rekonstituering, inneholder én flaske 105 ml mikstur, suspensjon. Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 8 mg mirabegron.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 0,5 mg etylparahydroksybenzoat (E 214)

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 1,4 mg metylparahydroksybenzoat (E 218)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til depotmikstur, suspensjon.

Gulhvitt granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon er indisert for behandling av nevrogen detrusoroveraktivitet (NDO) hos pediatriske pasienter i alderen 3 til under 18 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pediatriske pasienter i alderen 3 til under 18 år med NDO kan få Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon eller Betmiga depottabletter basert på pasientens kroppsvekt.

Den anbefalte dosen av Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon bestemmes basert på pasientens vekt og skal administreres en gang daglig sammen med mat. Behandling skal startes med anbefalt startdose. Deretter kan dosen økes til laveste effektive dose. Maksimal dose skal ikke overskrides. Pasienter som når 35 kg eller mer mens de er på behandling, kan bytte fra mikstur, suspensjon til tablettformulering hvis de kan svelge tabletter. Pasienter som får en dose på 6 ml mikstur kan bytte til en tablett dose på 25 mg, og pasienter som får en dose på 10 ml mikstur kan bytte til en tablett dose på 50 mg. Under langtidsbehandling skal pasienter med jevne mellomrom evalueres for fortsettelse av behandlingen og for potensiell dosejustering, minst årlig eller oftere hvis indisert.

Følgende tabell viser dosene for mikstur, suspensjon etter kroppsvektintervall.

Tabell 1: Anbefalt daglig dose av mikstur, suspensjon hos pediatriske NDO-pasienter i alderen 3 til under 18 år i henhold til pasientens kroppsvekt

Kroppsvektintervall (kg)	Startdose (ml)	Maksimal dose (ml)
11 til < 22	3	6
22 til < 35	4	8
≥ 35	6	10

Pasienter skal instrueres om å ta eventuelle glemte doser, med mindre det har gått mer enn 12 timer siden den glemte dosen. Hvis det har gått mer enn 12 timer, kan den glemte dosen hoppes over, og neste dose skal tas til vanlig tid.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon er ikke studert hos pasienter med terminal nyresykdom (End Stage Renal Disease, ESRD) (estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m²), pasienter som trenger hemodialyse eller pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og anbefales derfor ikke til disse pasientpopulasjonene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabellen nedenfor viser anbefalt daglig dose hos pediatriske NDO-pasienter i alderen 3 til under 18 år med nedsatt nyre- eller leverfunksjon basert på kroppsvekt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabell 2: Anbefalt daglig dose for mikstur, suspensjon hos pediatriske NDO-pasienter i alderen 3 til under 18 år med nedsatt nyre- eller leverfunksjon i henhold til pasientens kroppsvekt

Parameter	Klassifikasjon	Kroppsvektintervall (kg)	Startdose (ml)	Maksimal dose (ml)
Nedsatt nyrefunksjon ⁽¹⁾	Lett/moderat*	11 til < 22	3	6
		22 til < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Alvorlig**	11 til < 22	3	3
		22 til < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	ESRD	Ikke anbefalt		
Nedsatt leverfunksjon ⁽²⁾	Lett*	11 til < 22	3	6
		22 til < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Moderat**	11 til < 22	3	3
		22 til < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Alvorlig	Ikke anbefalt		

1. Lett/moderat: eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²; Alvorlig: eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon.
 2. Lett: Child-Pugh klasse A; Moderat: Child-Pugh klasse B; Alvorlig: Child-Pugh klasse C.
- * Hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon eller lett nedsatt leverfunksjon som samtidig får sterke CYP3A-hemmere, er den anbefalte dosen ikke høyere enn startdosen.
- ** Anbefales ikke for bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller moderat nedsatt leverfunksjon som samtidig får sterke CYP3A-hemmere.

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig med tanke på kjønn.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av mirabegron hos barn under 3 år har ennå ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Mirabegron granulat til depotmikstur, suspensjon er beregnet for oral bruk og skal tas en gang daglig sammen med mat.

Granulatet skal rekonstitueres med 100 ml vann før administrering. Hvis det følger med et målebeger, bør det brukes til å måle vannvolumet som skal brukes til rekonstituering. Instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering er gitt i pkt. 6.6. Etter rekonstituering er miksturen en blekt brungul suspensjon.

Oralsprøyten og adapteren som følger med Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon, skal brukes til å måle og administrere riktig dose.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Alvorlig, ukontrollert hypertensjon definert som systolisk blodtrykk ≥ 180 mm Hg og/eller diastolisk blodtrykk ≥ 110 mm Hg.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

Mirabegron er ikke studert hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller pasienter som trenger hemodialyse, og anbefales derfor ikke til denne pasientpopulasjonen. Det foreligger begrensede data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Basert på en farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2) anbefales en dose som ikke overstiger startdosen i denne populasjonen. Dette legemidlet anbefales ikke til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til $29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) som samtidig får sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

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

Hypertensjon

Mirabegron kan øke blodtrykket hos pediatriske pasienter. Blodtrykksøkninger kan være større hos barn (3 til under 12 år) enn hos ungdom (12 til under 18 år). Blodtrykket skal måles ved baseline og med jevne mellomrom under behandling med mirabegron.

Pasienter med medfødt eller ervervet QT-forlengelse

Mirabegron, i terapeutiske doser, har ikke vist klinisk relevant QT-forlengelse i kliniske studier (se pkt. 5.1). Siden pasienter med en kjent historikk med QT-forlengelse eller pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet, ikke ble inkludert i disse studiene, er effekten av mirabegron hos disse pasientene ukjent. Det skal utvises forsiktighet ved administrering av mirabegron til disse pasientene.

Pasienter med blæreobstruksjon og pasienter som tar antimuskarinerge legemidler mot overaktiv blære (OAB)

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

Hjelpestoffer

Mirabegron granulat til depotmikstur, suspensjon inneholder etylparahydroksybenzoat (E 214) og metylparahydroksybenzoat (E 218). Disse kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 10 ml mikstur, suspensjon, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-data

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

In vivo-data

Legemiddelinteraksjoner

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

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

Effekt av enzymhemmere

Eksposeringen for mirabegron (AUC) ble 1,8 ganger høyere hos friske frivillige ved tilstedeværelse av ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A/P-gp. Ingen dosejustering er nødvendig når mirabegron kombineres med hemmere av CYP3A og/eller P-gp. Anbefalt dosering er imidlertid ikke høyere enn startdosen hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²) eller lett nedsatt leverfunksjon (Child Pugh klasse A) som samtidig får behandling med sterke CYP3A-hemmere, som itraconazol, ketokonazol, ritonavir og klaritromycin (se pkt. 4.2). Mirabegron anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²) eller pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) som samtidig behandles med sterke CYP3A-hemmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Effekt av enzyminduktorer

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

Effekt av CYP2D6-polymorfisme

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

Effekt av mirabegron på CYP2D6-substrater

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

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

Effekt av mirabegron på transportører

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

Andre interaksjoner

Det ble ikke observert klinisk relevante interaksjoner når mirabegron ble administrert sammen med terapeutiske doser av solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin eller kombinasjons-p-piller som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel. Dosejustering anbefales ikke.

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

Det er ingen eller en begrenset mengde data på bruk av mirabegron hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

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

Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon skal ikke brukes ved amming.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til mirabegrontabletter ble evaluert hos 8 433 voksne pasienter med OAB, hvorav 5 648 mottok minst én dose mirabegron i fase 2/3 av det kliniske programmet, og 622 pasienter fikk mirabegron i minst 1 år (365 dager). I de tre 12-ukers dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studiene fullførte 88 % av pasientene behandlingen med dette legemidlet, og 4 % av pasientene avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger. De fleste bivirkningene var milde til moderate.

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

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

Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor viser bivirkninger observert med mirabegron hos voksne med OAB i de tre 12-ukers dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studiene.

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

MedDRA- organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon	Vaginal infeksjon Cystitt			

MedDRA- organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Psykiatriske lidelser					Insomni* Forvirringstilstand*
Nevrologiske sykdommer	Hodepine* Svimmelhet*				
Øyesykdommer			Øyelokkødem		
Hjertesykdommer	Takykardi	Palpitasjon Atrieflimmer			
Karsykdommer				Hypertensiv krise*	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme* Forstoppelse* Diaré*	Dyspepsi Gastritt	Leppeødem		
Sykdommer i lever og galleveier		Forhøyet GGT Forhøyet ASAT Forhøyet ALAT			
Hud- og underhuds- sykdommer		Urtikaria Utslett Utslett, makuløst Utslett, papuløst Kløe	Leukocytoklastisk vaskulitt Purpura Angioødem*		
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Hovne ledd			
Sykdommer i nyre og urinveier			Urinretensjon*		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Vulvovaginal kløe			
Undersøkelser		Forhøyet blodtrykk			

*observert etter markedsføring

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten til mirabegron mikstur, suspensjon og tabletter ble evaluert hos 86 pediatriske pasienter i alderen 3 til under 18 år med NDO i en 52-ukers, åpen, baseline-kontrollert, multisenter dosetitreringsstudie. De vanligst rapporterte bivirkningene observert i den pediatriske populasjonen var urinveisinfeksjon, forstoppelse og kvalme.

Hos pediatriske pasienter med NDO ble det ikke rapportert om alvorlige bivirkninger.

Samlet sett er sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom lik den som er observert hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, midler mot hyppig vannlating og inkontinens, ATC-kode: G04BD12.

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

Urodynamikk

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

Effekt på QT-intervall

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

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

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

Effekter på pulsfrekvens og blodtrykk hos voksne pasienter med OAB

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

Effekter på blodtrykk hos pediatriske pasienter med NDO

Mirabegron kan øke blodtrykket hos pediatriske pasienter. Blodtrykksøkninger kan være større hos barn (3 til under 12 år) enn hos ungdom (12 til under 18 år). Blodtrykket bør måles ved baseline og med jevne mellomrom under behandling med mirabegron.

Effekt på intraokulært trykk (IOP)

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Overaktiv blære hos voksne pasienter

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

De koprimary effektendepunktene var (1) endring fra baseline til behandlingsslutt i gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer og (2) endring fra baseline til behandlingsslutt i gjennomsnittlig antall vannlatinger per 24 timer basert på en 3-dagers vannlatingdagbok. Mirabegron viste større statistisk signifikante forbedringer enn placebo for både de koprimary og de sekundære endepunktene (se tabell 3 og 4).

Tabell 3: Koprimary og utvalgte sekundære effektendepunkter ved behandlingsslutt for sammenstilte studier hos voksne

Parameter	Sammenstilte studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (koprimary)		
n	878	862
Gjennomsnitt baseline	2,73	2,71
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,10	-1,49
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig antall vannlatinger per 24 timer (FAS-I) (koprimary)		
n	1 328	1 324
Gjennomsnitt baseline	11,58	11,70
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,20	-1,75
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig mengde tømt (ml) per vannlating (FAS) (sekundært)		
n	1 328	1 322
Gjennomsnitt baseline	159,2	159,0
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	9,4	21,4
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig urgency-nivå (FAS) (sekundært)		
n	1 325	1 323
Gjennomsnitt baseline	2,39	2,42
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-0,15	-0,26
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig antall urgency-inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (sekundært)		
n	858	834
Gjennomsnitt baseline	2,42	2,42
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-0,98	-1,38
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-verdi	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig antall episoder med urgency grad 3 eller 4 per 24 timer (FAS) (sekundært)		
n	1 324	1 320
Gjennomsnitt baseline	5,61	5,80
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,29	-1,93
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-verdi	--	< 0,001‡

Parameter	Sammenstilte studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Behandlingstilfredshet – visuell analog skala (FAS) (sekundært)		
n	1 195	1 189
Gjennomsnitt baseline	4,87	4,82
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	1,25	2,01
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo* (95 % KI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-verdi	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

KI: konfidensintervall

Tabell 4: Koprime og utvalgte sekundære effektendepunkter ved behandlingsslutt for studiene 046, 047 og 074 hos voksne

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gjennomsnittlig antall inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (ko-primære)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Gjennomsnitt baseline	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % konfidensintervall	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-verdi	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Gjennomsnittlig antall vannlatinger per 24 timer (FAS) (ko-primære)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Gjennomsnitt baseline	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % konfidensintervall	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-verdi	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gjennomsnittlig mengde tømt (ml) per vannlating (FAS) (sekundært)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Gjennomsnitt baseline	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % konfidensintervall	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-verdi	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Gjennomsnittlig urgency-nivå (FAS) (sekundært)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Gjennomsnitt baseline	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % konfidensintervall	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-verdi	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Gjennomsnittlig antall urgency-inkontinensepisoder per 24 timer (FAS-I) (sekundært)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Gjennomsnitt baseline	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % konfidensintervall	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-verdi	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gjennomsnittlig antall episoder med urgency grad 3 eller 4 per 24 timer (FAS) (sekundært)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Gjennomsnitt baseline	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % konfidensintervall	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-verdi	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Behandlingstilfredshet – visuell analog skala (FAS) (sekundært)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gjennomsnitt baseline	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Gjennomsnittlig endring fra baseline*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Gjennomsnittlig forskjell sammenlignet med placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % konfidensintervall	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-verdi	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

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

Subjektiv forbedring i helserelaterte målinger av livskvalitet

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

Effekt hos pasienter med eller uten tidligere antimuskarinerg behandling mot OAB

Effekt ble vist hos pasienter med og uten tidligere antimuskarinerg behandling mot OAB. I tillegg hadde mirabegron effekt hos pasienter som tidligere hadde avbrutt antimuskarinerg behandling mot OAB på grunn av utilstrekkelig effekt (se tabell 5).

Tabell 5: Koprimary effektendepunkter for voksne pasienter med tidligere antimuskarinerg behandling mot OAB

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

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

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

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

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

Nevrogen detrusoroveraktivitet hos pediatriske pasienter

Effekten av mirabegron mikstur, suspensjon og tabletter ble evaluert i en 52-ukers, åpen, baseline-kontrollert, multisenter dosetitreringsstudie for behandling av NDO hos pediatriske pasienter. Pasientene hadde diagnosen NDO med ufrivillige detrusorkontraksjoner med detrusortrykkøkning på større enn 15 cm H₂O og utført ren intermitterende kateterisering (CIC). Pasienter ≥ 35 kg fikk tabletter, og pasienter < 35 kg (eller ≥ 35 kg, men som ikke tålte tabletter) fikk mikstur, suspensjon. For alle pasienter ble mirabegron administrert oralt én gang daglig sammen med mat. Startdosen (PED25) var en 25 mg tablett eller mellom 3–6 ml mikstur (avhengig av pasientens vekt). Denne dosen ble opptitrert til PED50, en 50 mg tablett eller mellom 6–11 ml mikstur (avhengig av kroppsvekt). Dosetitreringsperioden var maksimalt 8 uker etterfulgt av en periode på minst 52 uker med vedlikeholdsdose.

Totalt 86 pasienter i alderen 3 til under 18 år fikk mirabegron. Av disse fullførte 71 pasienter behandling gjennom uke 24, og 70 fullførte 52 uker med behandling. Totalt 68 pasienter hadde gyldige urodynamiske målinger for evaluering av effekt. Studiepopulasjonen omfattet 39 (45,3 %) menn og 47 (54,7 %) kvinner. Den optimaliserte vedlikeholdsdosen i denne studiepopulasjonen inkluderte 94 % av pasientene ved maksimal dose, og 6 % av pasientene ved startdosen.

De vanligste (hos mer enn 10 % av alle pasienter) bakenforliggende medisinske tilstander relatert til NDO hos barn og ungdom inkludert i studien var medfødt sentralnervesystemanomali (henholdsvis 54,5 % og 48,4 %), myelomeningocele (henholdsvis 27,3 % og 19,4 %) og spina bifida (henholdsvis 10,9 % og 12,9 %). Hos ungdom hadde 12,9 % en ryggmargsskade.

Det primære effektendepunktet var endring fra baseline i maksimal cystometrisk kapasitet (MCC) etter 24 uker med mirabegron-behandling. Forbedringer i MCC ble observert i alle pasientgruppene (se tabell 6).

Tabell 6: Primært effektendepunkt hos pediatriske pasienter med NDO

Parameter	Barn i alderen 3 til < 12 år (N = 43)* Gjennomsnitt (SD)	Ungdom i alderen 12 til < 18 år (N = 25)* Gjennomsnitt (SD)
Maksimal cystometrisk kapasitet (ml)		
Baseline	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Uke 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Endring fra baseline	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % konfidensintervall	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N er antall pasienter som tok minst én dose og ga gyldige verdier for MCC ved baseline og uke 24.

De sekundære effektendepunktene var endring fra baseline i strekkbarhet i blæren, antall overaktive detrusorsammentrekninger, detrusortrykk ved slutten av blærefyllingen, blærevolum før første detrusorkontraksjon, maksimalt kateterisert urinvolum per dag og antall lekkasjeepisoder per dag etter 24 uker med mirabegron-behandling (se tabell 7).

Tabell 7: Sekundære effektendepunkter hos pediatriske pasienter med NDO

Parameter	Barn i alderen 3 til < 12 år (N = 43)* Gjennomsnitt (SD)	Ungdom i alderen 12 til < 18 år (N = 25)* Gjennomsnitt (SD)
Strekkebarhet i blæren (ml/cm H₂O)†		
Baseline	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Uke 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Endring fra baseline	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % konfidensintervall	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Antall overaktive detrusorkontraksjoner (> 15 cm H₂O)†		
Baseline	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Uke 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Endring fra baseline	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % konfidensintervall	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detrusortrykk (cm H₂O) ved slutten av blærefylling†		
Baseline	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Uke 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Endring fra baseline	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % konfidensintervall	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Blærevolum før første detrusorkontraksjon (> 15 cm H₂O)†		
Baseline	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Uke 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Endring fra baseline	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % konfidensintervall	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maksimalt kateterisert urinvolum per dag (ml)†		
Baseline	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Uke 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Endring fra baseline	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 % konfidensintervall	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Antall lekkasjeepisoder per dag†		
Baseline	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Uke 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Endring fra baseline	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 % konfidensintervall	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N er antall pasienter som tok minst én dose og ga gyldige verdier for MCC ved baseline og uke 24.

† Antall pasienter (barn/ungdom) med data tilgjengelig for både baseline og uke 24; Strekkebarhet i blæren: n = 33/21; Antall overaktive detrusorkontraksjoner: n = 36/22; Detrusortrykk ved slutten av blærefylling: n = 36/22; Blærevolum før første detrusorkontraksjon: n = 38/24; Maksimalt kateterisert urinvolum per dag: n = 41/23; Antall lekkasjeepisoder per dag: n = 26/21.

Pasient- eller klinikerrapporterte spørreskjemaendepunkter inkluderte akseptabilitet, endring fra baseline i Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q), endring fra baseline i Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S) og Clinician Global Impression of Change (CGI-C) (se tabell 8).

Tabell 8: Pasient- eller klinikerrapporterte spørreskjemaendepunkter hos pediatriske pasienter med NDO

Parameter	Barn i alderen 3 til < 12 år (N = 43)* Gjennomsnitt (SD)	Ungdom i alderen 12 til < 18 år (N = 25)* Gjennomsnitt (SD)
Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q)-skår†		
Baseline	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Uke 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Endring fra baseline	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % konfidensintervall	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Total Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S)-skår†		
Baseline	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Uke 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Endring fra baseline	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 % konfidensintervall	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Total Clinician Global Impression of Change (CGI-C) ved uke 24, N (%)†		
Veldig mye bedre	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Mye bedre	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimalt bedre	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Ingen endring	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimalt verre	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Mye verre	0	0
Veldig mye verre	0	0

* N er antall pasienter som tok minst én dose og ga gyldige verdier for MCC ved baseline og uke 24.

† Antall pasienter (barn/ungdom) med data tilgjengelig for både baseline og uke 24. PIN-Q-skår: n = 24/21, total PGI-S-skår: n = 25/22; total CGI-C ved uke 24: n = 41/24.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved «Behandling av idiopatisk overaktiv blære» (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tabletter

Voksne

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

Tabletter eller granulat til mikstur, suspensjon

Pediatrisk populasjon

Median $T_{\max}$ for mirabegron etter oral administrering av en enkeltdose av mirabegron mikstur, suspensjon eller tabletter hos pasienter i matet tilstand var 4–5 timer. Farmakokinetiske populasjonsanalyser forutsa at median $T_{\max}$ for mirabegron mikstur, suspensjon eller tabletter ved steady state var 3–4 timer.

Biotilgjengeligheten til formuleringen med mikstur, suspensjon er lavere enn for tablett. Forholdet mellom gjennomsnittlig eksponering (AUC_{tau}) av mikstur, suspensjon og tablett er omtrent 45 %.

Effekt av mat på absorpsjonen

Tabletter

Voksne

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

Tabletter eller granulat til mikstur, suspensjon

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske populasjonsmodellen forutsa at pasientene som fikk mirabegron i matet tilstand, ville ha 44,7 % av AUC_{tau} ved steady state sammenlignet med en lik dose administrert i fastende tilstand. Denne verdien samsvarer med AUC_{inf} -resultatene sett i studier på effekten mat har på mirabegron gitt som enkeltdose. I fase 3-studiene på pediatriske pasienter ble mirabegron administrert sammen med mat og viste både sikkerhet og effekt. Doseringsanbefalinger er basert på eksponeringen som forventes i matet tilstand. Derfor skal anbefalt dose av mirabegron tas sammen med mat hos pediatriske pasienter.

Distribusjon

Tabletter

Voksne

Mirabegron blir vidt distribuert. Distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) er ca. 1 670 l. Mirabegron binder seg (ca. 71 %) til plasmaproteiner hos mennesker og viser moderat affinitet for albumin og alfa-1-syre-glykoprotein. Mirabegron distribueres til erytrocytter. *In vitro*-konsentrasjonene av ^{14}C -mirabegron i erytrocytter var omkring 2 ganger høyere enn i plasma.

Tabletter eller granulat til mikstur, suspensjon

Pediatrisk populasjon

Distribusjonsvolumet av mirabegron var relativt stort og økte med økende kroppsvekt i samsvar med allometriske prinsipper basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Alder, kjønn og pasientpopulasjon hadde ingen innvirkning på distribusjonsvolumet etter å ha tatt hensyn til potensielle forskjeller i kroppsvekt.

Biotransformasjon

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

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

Selv om *in vitro*-studier tyder på at CYP2D6 og CYP3A4 har en rolle i den oksidative metabolismen av mirabegron, indikerer *in vivo*-resultater at disse isozymene spiller en begrenset rolle i den samlede eliminasjonen. Studier *in vitro* og *ex vivo* har vist at butyrylkolinesterase, UGT og muligens alkoholdehydrogenase (ADH) er involvert i metabolismen av mirabegron, i tillegg til CYP3A4 og CYP2D6.

CYP2D6-polymorfisme

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

Eliminasjon

Tabletter

Voksne

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

Tabletter eller granulat til mikstur, suspensjon

Pediatrisk populasjon

Mirabegron-clearance forventes å øke med økende kroppsvekt i samsvar med allometriske prinsipper basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Parameteren tilsynelatende clearance ble betydelig påvirket av dose, formulering og effekt av matinntak på relativ biotilgjengelighet. Verdiene for tilsynelatende clearance var svært varierende, men generelt like mellom barn og ungdom, til tross for forskjeller i kroppsvekt, på grunn av disse effektene på biotilgjengeligheten.

Alder

Tabletter

Voksne

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

Tabletter eller granulat til mikstur, suspensjon

Pediatrisk populasjon

Hos pasienter fra 3 til under 18 år forventes ikke alder å ha noen innvirkning på viktige farmakokinetiske parametere for mirabegron etter å ha tatt hensyn til forskjeller i kroppsvekt. Modeller som inkluderte alder, resulterte ikke i betydningsfulle forbedringer i den pediatriske farmakokinetiske populasjonsmodellen, noe som indikerer at inkludering av kroppsvekt var tilstrekkelig til å håndtere forskjeller i mirabegrons farmakokinetikk knyttet til alder.

Kjønn

Tabletter

Voksne

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

Tabletter eller granulat til mikstur, suspensjon

Pediatrisk populasjon

Kjønn har ingen betydningsfull innvirkning på mirabegrons farmakokinetikk i den pediatriske populasjonen fra 3 til under 18 år.

Etnisitet

Farmakokinetikken til mirabegron hos voksne påvirkes ikke av etnisitet.

Nedsatt nyrefunksjon

Etter administrering av en enkeltdose på 100 mg mirabegron til voksne frivillige med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR-MDRD 60 til 89 ml/min/1,73 m²), økte gjennomsnittlig $C_{\max}$ og AUC for mirabegron med 6 % og 31 % sammenlignet med voksne frivillige med normal nyrefunksjon. Hos voksne frivillige med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR-MDRD 30 til 59 ml/min/1,73 m²), økte $C_{\max}$ og AUC med henholdsvis 23 % og 66 %. Hos voksne frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR-MDRD 15 til 29 ml/min/1,73 m²), var de gjennomsnittlige $C_{\max}$ - og AUC-verdiene 92 % og 118 % høyere. Mirabegron har ikke blitt studert hos pasienter med terminal nyresykdom (ESRD) (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller hos pasienter som trenger hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

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

175 % og 65 % høyere. Mirabegron er ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Den generelle sikkerhetsprofilen som ble sett hos juvenile rotter, var sammenlignbar med den som ble observert hos voksne dyr.

Sikkerhetsstudier med gjentatte doser utført på juvenile rotter viste ingen effekt på fysisk utvikling eller seksuell modning. Administrering av mirabegron fra avvenning til kjønnsmodning hadde ingen effekt på paringsevne, fertilitet eller embryoføtal utvikling. Administrering av mirabegron økte lipolyse og matinntak hos juvenile rotter.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumpolystyrenesulfonat
Saltsyre, fortynnet
Xanthangummi
Hypromellose
Mannitol (E 421)
Magnesiumstearat
Acesulfamkalium
Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Etylparahydroksybenzoat (E 214)
Simetikon
Silika, kolloidal vannholdig

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet flaske

3 år

Etter rekonstituering

Oppbevar rekonstituert suspensjon ved høyst 25 °C i opptil 28 dager etter datoen suspensjonen er tilberedt. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar flasken i den uåpnede posen for å beskytte mot fuktighet til rekonstitueringstidspunktet.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Det er to pakninger av Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon, og begge leveres som flere komponenter for rekonstituering. En pakning inneholder:

- I esken: pose, 5 ml oralsprøyte, adapter og pakningsvedlegg
- I posen: målebeger, flaske i gul polyetylentereftalat (PET) (118 ml) med skrulokk i polypropylen (PP) og tørkemiddel

Den andre pakningen inneholder:

- I esken: pose, 5 ml oralsprøyte, adapter og pakningsvedlegg
- I posen: flaske i gul polyetylentereftalat (PET) (118 ml) med skrulokk i polypropylen (PP) og tørkemiddel

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Målebegeret har en gradering på 10 ml (maks. 60 ml), og oralsprøyten har en gradering på 0,1 ml og 0,5 ml (maks. 5 ml).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppbevar oralsprøyten og adapteren under rene og tørre forhold, og beskytt dem mot sollys og varme.

Bruk målebegeret (hvis det følger med) til å rekonstituere granulatet før administrering (se nedenfor for instruksjoner om rekonstituering). Etter rekonstituering med 100 ml vann er mikstur, suspensjon en blekt brungul suspensjon.

Etter at granulatet er rekonstituert, ristes flasken kraftig i 1 minutt før hver bruk. Oralsprøyten som følger med Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon, må brukes med adapteren til å måle og administrere riktig dose.

Instruksjoner for rekonstituering

1. Åpne esken og ta ut posen, sprøyten og adapteren. Oppbevar flasken i den uåpnede posen til rekonstitueringstidspunktet.
2. Når du er klar til å utføre rekonstitueringen, åpner du posen og tar ut flasken og målebegeret.
3. Kast den tomme posen og tørkemidlet. Ikke svelg tørkemidlet.
4. Slå lett på toppen av den lukkede flasken flere ganger for å løsne granulatet.
5. Plasser flasken på en flat overflate og fjern lokket.

6. Mål opp totalt 100 ml vann og hell det over i flasken. Hvis det følger med et målebeger: bruk målebegeret til først å måle opp 50 ml vann, og hell det over i flasken. Bruk målebegeret igjen for å måle opp ytterligere 50 ml vann, og hell det over i flasken.
7. Sett på lokket på flasken. Rist umiddelbart kraftig i 1 minutt, og la det deretter stå i 10 til 30 minutter. Rist på nytt kraftig i 1 minutt.
8. Registrer 28 dager fra rekonstitueringsdatoen på flaskeetiketten.
9. Plasser flasken på en flat overflate og fjern lokket.
10. Trykk adapteren godt inn i flaskehalsen.
11. Pass på at toppen av adapteren er i flukt med toppen av flaskehalsen. Adapteren skal forbli i flaskehalsen til slutten av holdbarhetsperioden på 28 dager.
12. Sett på lokket på flasken.

Rengjøring av oralsprøyten

Etter bruk skal oralsprøyten rengjøres med varmt vann.

Oralsprøyten kan brukes i hele holdbarhetsperioden på 28 dager etter første åpning (se pkt. 6.3).

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav. Kast eventuelt gjenværende legemiddel 28 dager etter rekonstituering.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. desember 2012
Dato for siste fornyelse: 18. september 2017

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 25 mg depottabletter
mirabegron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én tablett inneholder 25 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

betmiga 25 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én tablett inneholder 50 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

betmiga 50 mg

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

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter
mirabegron

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Astellas Pharma Europa B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Astellas Pharma Europa B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 8 mg/ml granulat til depotmikstur, suspensjon
mirabegron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én flaske inneholder 830 mg mirabegron.
Etter tilberedning inneholder én flaske 105 ml mikstur, suspensjon. Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 8 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder (E 214) og (E 218).

Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til depotmikstur, suspensjon.

1 flaske inneholder 8,3 g granulat.

1 flaske og 1 målebeger i en pose, 5 ml oralsprøyte, 1 adapter
105 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk etter rekonstituering med 100 ml vann
Rist kraftig i 1 minutt før hver bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemidlet.

8. UTLØPSDATO

EXP

Oppbevar rekonstituert suspensjon ved høyst 25 °C i opptil 28 dager etter rekonstituering.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i den uåpnede posen for å beskytte mot fuktighet til rekonstitueringstidspunktet.

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

Kast gjenværende legemiddel etter 28 dager.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

betmiga 8 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC

SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**POSE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 8mg/ml granulat til depotmikstur, suspensjon
mirabegron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Granulat til depotmikstur, suspensjon.

1 flaske
105 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ikke svelg tørkemidlet.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i den uåpnede posen før rekonstituering.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 8 mg/ml granulat til depotmikstur, suspensjon
mirabegron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En flaske inneholder 830 mg mirabegron.

Etter tilberedning inneholder én flaske 105 ml mikstur, suspensjon. Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 8 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder etylparahydroksybenzoat (E 214) og metylparahydroksybenzoat (E 218).
Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til depotmikstur, suspensjon.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
For oral bruk etter rekonstituering med 100 ml vann.
Rist kraftig i 1 minutt før hver bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Oppbevar rekonstituert suspensjon ved høyst 25 °C i opptil 28 dager etter rekonstituering. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Kast etter: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar flasken i den uåpnede posen for å beskytte mot fuktighet til rekonstitueringstidspunktet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast gjenværende legemiddel etter 28 dager.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Betmiga 25 mg depottabletter

Betmiga 50 mg depottabletter

mirabegron

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Betmiga er og hva det brukes mot

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

Betmiga brukes til å:

behandle symptomene på en tilstand som kalles overaktiv blære hos voksne.

- Disse symptomene omfatter; plutselig behov for å late vannet (kalt urgency), at du må late vannet oftere enn vanlig (kalt økt vannlatingsfrekvens), at du ikke klarer å kontrollere når du skal late vannet (kalt urge-inkontinens).
- behandle en tilstand som kalles nevrogen detrusoroveraktivitet hos barn i alderen 3 til under 18 år. Nevrogen detrusoroveraktivitet er en tilstand der ufrivillige blæresammentrekninger oppstår på grunn av en tilstand du er født med, eller på grunn av skade på nervene som styrer blæren. Hvis den ikke behandles, kan nevrogen detrusoroveraktivitet føre til skade på blæren og/eller nyrene. Betmiga brukes til å øke mengden urin som blæren kan holde, og redusere urinlekkasje.

2. Hva du må vite før du bruker Betmiga

Bruk ikke Betmiga

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Betmiga

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

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

Barn og ungdom

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

Betmiga skal ikke brukes til barn under 3 år for behandling av nevrogen detrusoroveraktivitet.

Andre legemidler og Betmiga

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

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

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

Graviditet, amming og fertilitet

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

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du ammer. Det er sannsynlig at dette legemidlet går over i morsmelk. Du og legen bør avgjøre om du skal bruke Betmiga eller amme. Du bør ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan du bruker Betmiga

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

Bruk hos voksne med overaktiv blære

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

Bruk hos barn og ungdom (alder fra 3 til under 18 år) med nevrogen detrusoroveraktivitet

Dette legemidlet tas gjennom munnen én gang daglig. Du skal ta legemidlet med væske og svelge tablettene hel. Ikke knus eller tygg tablettene. Betmiga skal tas sammen med mat. Legen din vil fortelle deg hvilken dose du/barnet ditt bør ta. Legen din vil beregne riktig dose for en pasient avhengig av vedkommendes kroppsvekt. Du må følge instruksjonene nøye.

Dersom du tar for mye av Betmiga

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

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

Dersom du har glemt å ta Betmiga

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

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

Dersom du avbryter behandling med Betmiga

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Andre bivirkninger:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

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

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

- Infeksjon i skjeden
- Urinblæreinfeksjon (cystitt)
- Følelse av dine egne hjerteslag (palpasjoner)
- Problemer med hjerterytmen (atrieflimmer)
- Fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- Mageinfeksjon (gastritt)
- Kløe, utslett eller elveblest (urtikaria, utslett, makuløst utslett, papuløst utslett, pruritus)
- Hevelser i leddene
- Kløe i underlivet (vulvovaginal pruritus)
- Økt blodtrykk
- Forhøyede leverenzymmer (GGT, ASAT og ALAT)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

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

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

- Alvorlig forhøyet blodtrykk (hypertensiv krise)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Søvnløshet
- Følelse av å være forvirret

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Betmiga

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Betmiga

- Virkestoff er mirabegron.
Betmiga 25 mg depottabletter
En tablett inneholder 25 mg mirabegron.
Betmiga 50 mg depottabletter
En tablett inneholder 50 mg mirabegron.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: Makrogoler, hydroksypropylcellulose, butylhydroksytoluen, magnesiumstearat
Filmdrasjering: Hypromellose, makrogol, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172) (kun 25 mg tablett).

Hvordan Betmiga ser ut og innholdet i pakningen

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

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

Betmiga leveres i aluminium-aluminium blisterpakninger som inneholder 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel

Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

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

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

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Betmiga 8 mg/ml granulat til depotmikstur, suspensjon mirabegron

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Betmiga er og hva det brukes mot

Betmiga inneholder virkestoffet mirabegron. Det er et middel som får urinblæren til å slappe av (en såkalt beta 3-adrenoseptoragonist), som reduserer nevrogen detrusoroveraktivitet.

Betmiga brukes til å behandle en tilstand som kalles nevrogen detrusoroveraktivitet hos barn i alderen 3 til under 18 år. Nevrogen detrusoroveraktivitet er en tilstand der ufrivillige blæresammentrekninger oppstår på grunn av en tilstand du er født med, eller på grunn av skade på nervene som styrer blæren. Hvis det ikke behandles, kan nevrogen detrusoroveraktivitet føre til skade på blæren og/eller nyrene. Betmiga brukes til å øke mengden urin som blæren kan holde, og redusere urinlekkasje.

2. Hva du må vite før du bruker Betmiga

Bruk ikke Betmiga:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Betmiga

- dersom du har problemer med å tømme blæren eller har svak urinstråle, eller hvis du tar andre legemidler for å behandle nevrogen detrusoroveraktivitet, slik som antikolinerge legemidler.
- dersom du har nyre- eller leverproblemer. Legen må kanskje redusere dosen, eller kan gi deg beskjed om at du ikke skal bruke Betmiga, særlig dersom du tar andre legemidler, slik som itraconazol, ketokonazol (soppinfeksjoner), ritonavir (hiv/aids) eller klaritromycin (bakterielle infeksjoner). Informer legen om hvilke legemidler du bruker.
- dersom du har unormale EKG-målinger (hjerteregistrering) som er kjent som QT-forlengelse, eller du tar legemidler som er kjent for å medføre dette, slik som:
 - legemidler som brukes mot unormal hjerterytme, som kinidin, sotalol, prokainamid, ibutilid, flekainid, dofetilid og amiodaron;
 - legemidler som brukes mot allergisk rhinitt;

- antipsykotiske legemidler (legemidler mot psykiske lidelser) slik som tioridazin, mesoridazin, haloperidol og klorpromazin;
- legemidler mot infeksjoner, slik som pentamidin, moksifloksacin, erytromycin og klaritromycin.

Betmiga kan øke blodtrykket ditt eller forverre blodtrykket ditt dersom du allerede har eller tidligere har hatt høyt blodtrykk. Det anbefales at legen sjekker blodtrykket ditt mens du tar dette legemidlet.

Barn og ungdom

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

Betmiga skal ikke brukes til barn under 3 år for behandling av nevrogen detrusoroveraktivitet.

Andre legemidler og Betmiga

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

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

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

Graviditet og amming

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

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du ammer. Det er sannsynlig at dette legemidlet går over i morsmelk. Du og legen skal avgjøre om du skal ta Betmiga eller amme. Du skal ikke gjøre begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Betmiga inneholder etylparahydroksybenzoat (E 214), metylparahydroksybenzoat (E 218) og natrium

Kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver 10 ml mikstur, suspensjon, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Betmiga

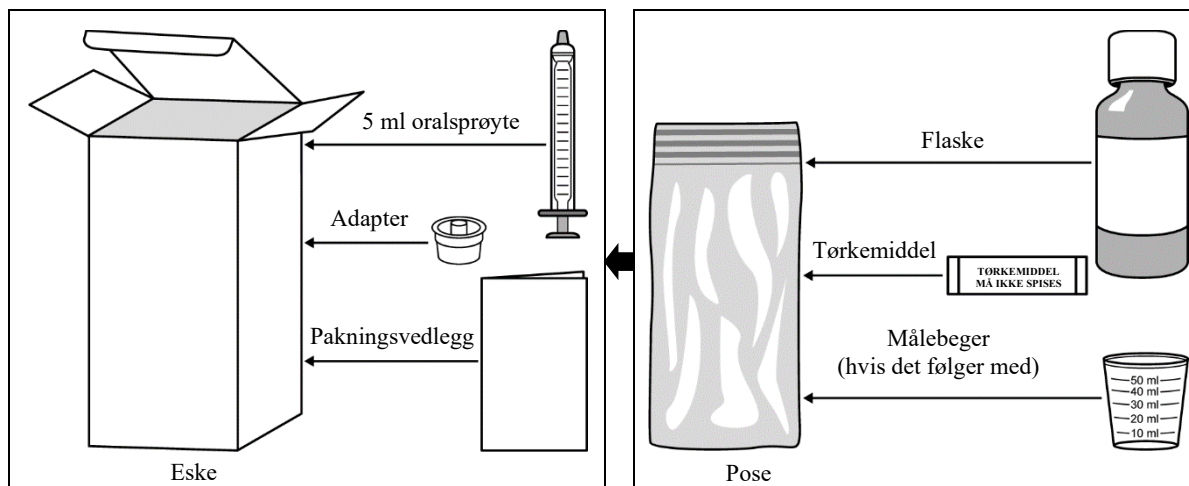
Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Ta dette legemidlet gjennom munnen én gang daglig. Betmiga skal tas sammen med mat. Legen din vil fortelle deg hvilken dose du/barnet ditt skal ta. Legen vil beregne riktig dose for en pasient avhengig av vedkommendes kroppsvekt. Du må følge instruksjonene nøye.

Slik tar du Betmiga med en oralsprøyte

Tilberedning bør gjøres av en farmasøyt, bortsett fra i situasjoner der farmasøyter ikke er i stand til det. I situasjoner der en farmasøyt ikke er i stand til å utføre tilberedningen, bruker du det medfølgende målebegeret til å måle vannvolumet som brukes til tilberedningen.

Bruk oralsprøyten og adapteren som følger med Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon, til å måle opp riktig dose. Hvis du trenger å ta en dose større enn 5 ml per dag, må du bruke oralsprøyten to ganger for å administrere den totale mengden av hver dose. Elementene i emballasjen er vist nedenfor:

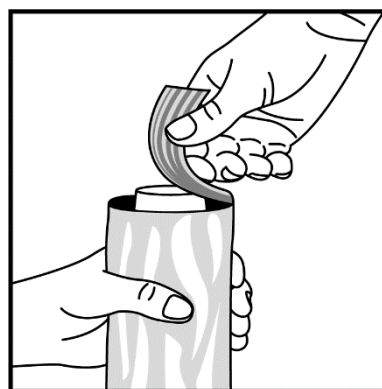


Merk: Målebeger (hvis det følger med), flaske og tørkemiddel er inkludert i posen. Posen er inkludert i esken sammen med oralsprøyten, adapteren og pakningsvedlegget.

Klargjøring for første gangs bruk av en flaske Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon (med målebeger)

Merk: Hvis en farmasøyt allerede har utført tilberedningen, hopper du over denne delen og fortsett til avsnittet (Før hver orale administrering) nedenfor.

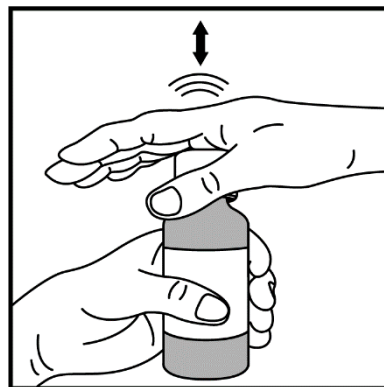
1.
 - Åpne esken og ta ut posen, sprøyten og adapteren.
 - Oppbevar flasken i den uåpnede posen til tilberedningstidspunktet.
 - Åpne posen og ta ut flasken og målebegeret.



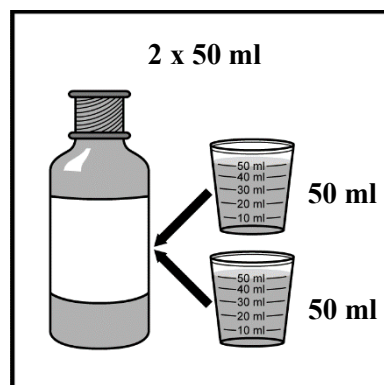
2. • Kast den tomme posen og tørkemidlet. Ikke svelg tørkemidlet.



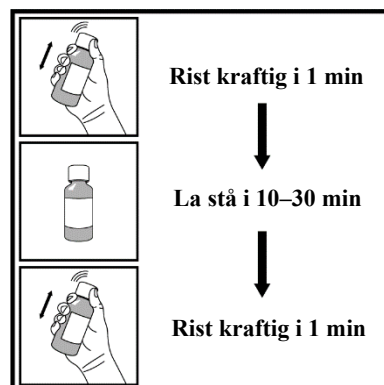
3. • Slå lett på toppen av den lukkede flasken flere ganger for å løsne granulatet.
• Plasser flasken på en flat overflate og fjern lokket.



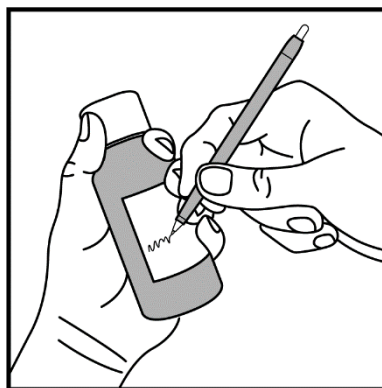
4. • Bruk målebegeret til å måle opp 50 ml vann, og hell det over i flasken.
• Bruk begeret igjen til å måle opp ytterligere 50 ml vann, og hell det over i flasken slik at du totalt har tilsatt 100 ml vann.



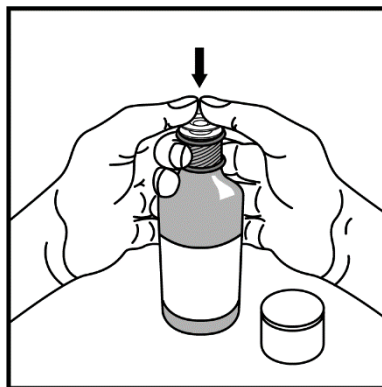
5. • Sett på lokket på flasken.
• Rist umiddelbart kraftig i 1 minutt, og la det deretter stå i 10 til 30 minutter.
• Rist på nytt kraftig i 1 minutt.



6. • Noter 28 dager fra tilberedningsdatoen på flaskeetiketten.



7. • Plasser flasken på en flat overflate og fjern lokket.
• Trykk adapteren godt inn i flaskehalsen.
• Pass på at toppen av adapteren er i flukt med toppen av flaskehalsen. Adapteren skal forbli i flaskehalsen til slutten av holdbarhetsperioden på 28 dager.
• Sett på lokket på flasken.



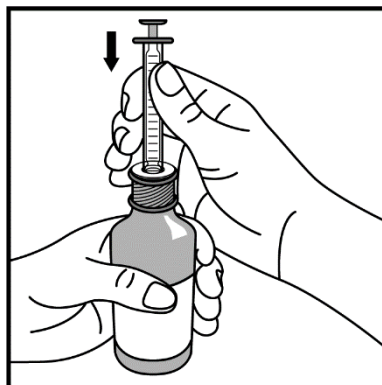
Før hver orale administrering

Merk: Rist flasken kraftig i 1 minutt hver dag for å sikre at granulatet holder seg fordelt i væsken.

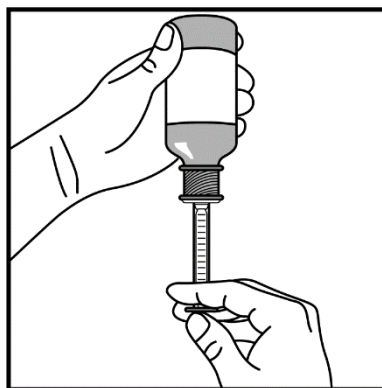
1. • Rist flasken kraftig i 1 minutt.
• La den stå til skummet på overflaten av væsken er borte (omtrent 1 til 2 minutter).



2. • Ta lokket av flasken.
• Sett spissen på oralsprøyten inn i den midtre åpningen på flaskeadapteren til den sitter godt på plass.
• Ikke trekk ut stempelet på sprøyten.

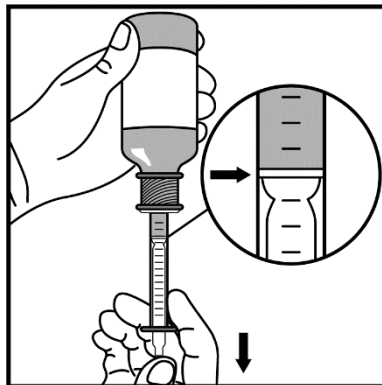


3. • Snu forsiktig flasken og sprøyten opp ned.

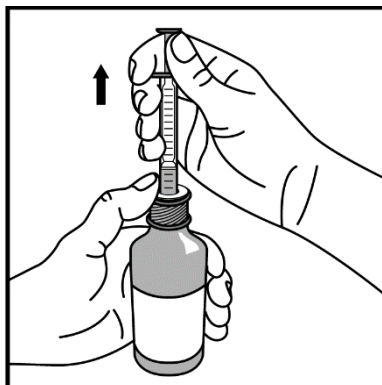


4. • Trekk stempelet på sprøyten sakte tilbake for å trekke ut mengden som er foreskrevet av legen, fra flasken som holdes opp ned. Legemidlet må tas innen 1 time etter at det er overført til sprøyten.
- Hvis legen har foreskrevet mer enn 5 ml, må sprøyten brukes to ganger.

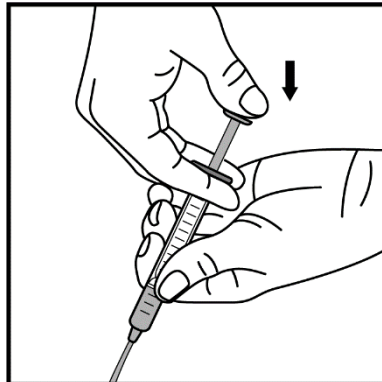
Hvis for eksempel dosen er 8 ml, trekker du først ut 5 ml og gir legemidlet, trekker deretter ut 3 ml og gir legemidlet på nytt.



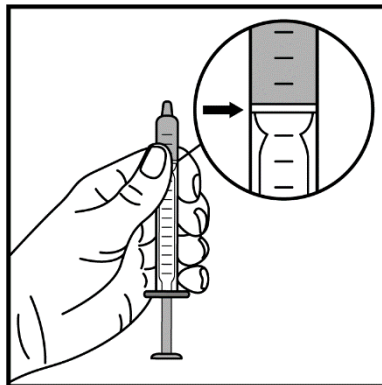
5. • La sprøyten stå på plass og snu flasken riktig vei, og pass på at stempelet på sprøyten ikke beveger seg.
- Fjern forsiktig sprøyten fra adapteren.
 - Etter at doseringen er fullført, lukker du flasken med lokket.



6. • Fjern overskuddet hvis det har blitt trukket ut for mye legemiddel ved et uhell.



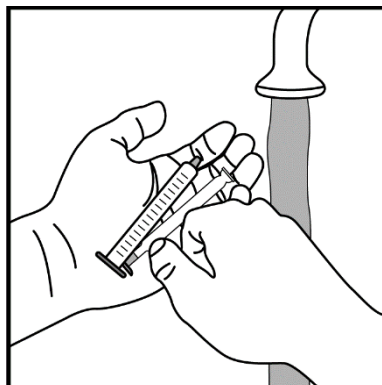
7. • Bekreft at riktig mengde har blitt målt.



8. • Plasser sprøyten i munnen og skyv stempelet forsiktig ned for å gi legemidlet.



9. • Demonter sprøyten og skyll med varmt vann.
• La tørke før den brukes på nytt.



Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

Dersom du tar for mye av Betmiga

Dersom du har tatt for mye Betmiga, eller hvis noen andre ved et uhell har tatt Betmiga, skal du umiddelbart kontakte lege, apotek eller sykehus og be om råd.

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

Dersom du har glemt å ta Betmiga

Dersom du glemmer å ta legemidlet, skal du ta den glemte dosen med mindre det har gått mer enn 12 timer siden dosen ble glemt. Dersom det har gått mer enn 12 timer, skal du hoppe over dosen og fortsette å ta legemidlet på det vanlige tidspunktet.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Snakk med lege og følg rådene du blir gitt, dersom du glemmer å ta flere doser.

Dersom du avbryter behandling med Betmiga

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

Ikke slutt å ta Betmiga uten først å snakke med legen, fordi symptomene på overaktiv blære (nevrogen detrusoroveraktivitet) da kan komme tilbake.

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Andre bivirkninger:

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

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

Mindre vanlige (kan ramme opptil 1 av 100 personer)

- Infeksjon i skjeden
- Urinblæreinfeksjon (cystitt)
- Følelse av dine egne hjerteslag (palpasjoner)
- Problemer med hjerterytmen (atrieflimmer)
- Fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- Mageinfeksjon (gastritt)
- Kløe, utslett eller elveblest (urtikaria, utslett, makuløst utslett, papuløst utslett, pruritus)
- Hevelser i leddene
- Kløe i underlivet (vulvovaginal pruritus)
- Økt blodtrykk
- Forhøye leverenzymmer (GGT, ASAT og ALAT)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- Hevelse i øyelokket (øyelokksødem)
- Hevelse i leppene (leppeødem)

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

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

- Alvorlig forhøyet blodtrykk (hypertensiv krise)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Søvnløshet
- Følelse av å være forvirret

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Betmiga

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevar flasken i den uåpnede posen for å beskytte mot fuktighet til tilberedningstidspunktet.

Oppbevar oralsprøyten under rene og tørre forhold, og beskytt den mot sollys og varme.

Oppbevar den tilberedte væsken ved høyst 25 °C i opptil 28 dager etter datoen da væsken er tilberedt. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Kast eventuelt gjenværende legemiddel 28 dager etter tilberedning.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Betmiga

- Virkestoff er mirabegron. En flaske med granulat til depotmikstur, suspensjon inneholder 830 mg mirabegron. Etter tilberedning inneholder én flaske 105 ml mikstur, suspensjon. Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 8 mg mirabegron.
- Andre innholdsstoffer er metylparahydroksibenzoat (E 218), etylparahydroksibenzoat (E 214), natriumpolystyrensulfonat, fortynnet saltsyre, xanthangummi, hypromellose, mannitol (E 421), magnesiumstearat, acesulfamkalium, simetikon, kolloidal vannholdig silika. Se avsnitt 2

«Betmiga inneholder etylparahydroksybenzoat (E 214), metylparahydroksybenzoat (E 218) og natrium».

Hvordan Betmiga ser ut og innholdet i pakningen

Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon er et gulhvitt granulat. Etter tilberedning er miksturen en blekt brungul væske hvor virkestoffet er finfordelt.

Det er to utgaver av Betmiga granulat til depotmikstur, suspensjon, og begge leveres som flere komponenter for tilberedning. Den ene utgaven inneholder:

- I esken: pose, 5 ml oralsprøyte, adapter og pakningsvedlegg
- I posen: målebeger, flaske i gul polyetylentereftalat (PET) (118 ml) med skruelukk i polypropylen (PP) og tørkemiddel

Den andre utgaven inneholder:

- I esken: pose, 5 ml oralsprøyte, adapter og pakningsvedlegg
- I posen: flaske i gul polyetylentereftalat (PET) (118 ml) med skruelukk i polypropylen (PP) og tørkemiddel

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.