

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter
Betmiga 50 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Betmiga 25 mg depottabletter:

Hver tablet indeholder 25 mg mirabegron.

Betmiga 50 mg depottabletter:

Hver tablet indeholder 50 mg mirabegron.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet.

Betmiga 25 mg tabletter:

Oval, brun tablet præget med firmalogo og "325" på samme side.

Betmiga 50 mg tabletter:

Oval, gul tablet præget med firmalogo og "355" på samme side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Overaktiv blære hos voksne

Betmiga depottabletter er indiceret til symptomatisk behandling af imperiøs vandladning, øget vandladningshyppighed og/eller urge-inkontinens, som kan forekomme hos voksne patienter med overaktiv blære-syndrom (OAB-syndrom).

Neurogen detrusoroveraktivitet i den pædiatriske population

Betmiga depottabletter er indiceret til behandling af neurogen detrusoroveraktivitet (NDO) hos pædiatriske patienter i alderen 3 år til under 18 år.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Overaktiv blære

Voksne (herunder ældre patienter)

Den anbefalede dosering er 50 mg én gang dagligt.

Neurogen detrusoroveraktivitet i den pædiatriske population

Pædiatriske patienter i alderen 3 år til under 18 år med NDO kan få Betmiga depottabletter eller Betmiga granulat til oral depotsuspension baseret på patientens kropsvægt. Depottabletterne kan gives

til patienter, som vejer 35 kg eller mere; granulat til oral depotsuspension anbefales til patienter under 35 kg. Patienter, som får en dosis på 6 ml oral suspension, kan skiftes til en tabletdosis på 25 mg, og patienter, som får en dosis på 10 ml oral suspension, kan skiftes til en tabletdosis på 50 mg.

Den anbefalede startdosis af Betmiga depottabletter er 25 mg én gang dagligt sammen med mad. Om nødvendigt kan dosis øges til en maksimal dosis på 50 mg én gang dagligt sammen med mad efter 4 til 8 uger. Under langtidsbehandling skal patienterne vurderes regelmæssigt med hensyn til, om behandlingen skal fortsætte, og for eventuel dosisjustering, mindst en gang om året eller hyppigere, hvis dette er indiceret.

Patienterne skal instrueres i at tage eventuelt glemte doser, medmindre der er gået mere end 12 timer siden den glemte dosis. Hvis der er gået mere end 12 timer, kan den glemte dosis springes over, og den næste dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt.

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Betmiga er ikke undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD) (estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m²), patienter med behov for hæmodialyse eller patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) og frarådes derfor til disse patientpopulationer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedenstående tabel angiver den anbefalede daglige dosering til voksne OAB-patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Tabel 1: Den anbefalede daglige dosering til voksne OAB-patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Parameter	Klassifikation	Dosis (mg)
Nedsat nyrefunktion ⁽¹⁾	Let/moderat*	50
	Svær**	25
	ESRD	Frarådes
Nedsat leverfunktion ⁽²⁾	Let*	50
	Moderat**	25
	Svær	Frarådes

1. Let/moderat: eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²; svær: eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

2. Let: Child-Pugh-klasse A; moderat: Child-Pugh-klasse B; svær: Child-Pugh-klasse C.

* Til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion eller let nedsat leverfunktion, som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere, er den anbefalede dosis ikke over 25 mg.

** Frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion, som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere.

Følgende tabel viser anbefalinger for daglig dosering for pædiatriske NDO-patienter i alderen 3 år til under 18 år med nedsat nyre- eller leverfunktion, som vejer 35 kg eller mere (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabel 2: Den anbefalede daglige dosering til pædiatriske NDO-patienter i alderen 3 år til under 18 år med nedsat nyre- eller leverfunktion, som vejer 35 kg eller mere

Parameter	Klassifikation	Startdosis (mg)	Maksimal dosis (mg)
Nedsat nyrefunktion ⁽¹⁾	Let/moderat*	25	50
	Svær**	25	25
	ESRD	Frarådes	
Nedsat leverfunktion ⁽²⁾	Let*	25	50
	Moderat**	25	25
	Svær	Frarådes	

1. Let/moderat: eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²; svær: eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

2. Let: Child-Pugh-klasse A; moderat: Child-Pugh-klasse B; svær: Child-Pugh-klasse C.

* Til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion eller let nedsat leverfunktion, som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere, er den anbefalede dosis ikke mere end startdosen.

** Frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion, som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere.

Køn

Dosisjustering baseret på køn er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Overaktiv blære

Mirabegrons sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med OAB er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Neurogen detrusoroveraktivitet

Mirabegrons sikkerhed og virkning hos børn under 3 år er endnu ikke klarlagt.

Administration

Overaktiv blære hos voksne

Tabletten skal tages med væske, synkes hel og må ikke tygges, deles eller knuses. Tabletten kan tages med eller uden mad.

Neurogen detrusoroveraktivitet i den pædiatriske population

Tabletten skal tages med væske, synkes hel og må ikke tygges, deles eller knuses. Tabletten skal tages med mad.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær ukontrolleret hypertension defineret som systolisk blodtryk ≥ 180 mm Hg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 110 mm Hg.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

Betmiga er ikke undersøgt hos patienter med ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller patienter med behov for hæmodialyse og frarådes derfor til denne patientpopulation. Der er utilstrækkelige data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²); på grundlag af et

farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2) anbefales en dosis på 25 mg én gang dagligt for denne population. Dette lægemiddel frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion

Betmiga er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) og frarådes derfor til denne patientpopulation. Dette lægemiddel frarådes til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

Hypertension

Overaktiv blære hos voksne

Mirabegron kan øge blodtrykket. Blodtrykket bør måles ved *baseline* og regelmæssigt under behandling med mirabegron, især i hypertensive patienter.

Der er utilstrækkelige data for patienter med grad 2-hypertension (systolisk blodtryk \geq 160 mm Hg eller diastolisk blodtryk \geq 100 mm Hg).

Neurogen detrusoroveraktivitet i den pædiatriske population

Mirabegron kan øge blodtrykket hos pædiatriske patienter. Stigningerne i blodtrykket kan være større hos børn (i alderen 3 år til under 12 år) end hos unge (i alderen 12 år til under 18 år). Blodtrykket bør måles ved *baseline* og regelmæssigt under behandling med mirabegron.

Patienter med medfødt eller erhvervet QT-forlængelse

Ved terapeutiske doser har Betmiga ikke udvist klinisk relevant QT-forlængelse i kliniske studier (se pkt. 5.1). Da patienter med QT-forlængelse i anamnesen eller patienter, der tager lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, imidlertid ikke er omfattet af disse studier, er virkningen af mirabegron hos disse patienter ikke kendt. Der bør udvises forsigtighed, når mirabegron administreres til disse patienter.

Patienter med blæreudgangsobstruktion og patienter i behandling med antimuskarine lægemidler for overaktiv blære (OAB)

Hos patienter i behandling med mirabegron er der efter markedsføring blevet rapporteret urinretention hos patienter med blæreudgangsobstruktion (BOO) og hos patienter i behandling med antimuskarine lægemidler for OAB. I et kontrolleret klinisk sikkerhedsstudie af patienter med BOO fandtes ikke en øget forekomst af urinretention hos patienter behandlet med Betmiga; dog bør Betmiga anvendes med forsigtighed til patienter med klinisk signifikant BOO. Betmiga bør også anvendes med forsigtighed til patienter i behandling med antimuskarine lægemidler for OAB.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-data

Mirabegron transporteres og metaboliseres via flere pathways. Mirabegron er substrat for cytochrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridin-diphospho-glucuronosyltransferaser (UGT), efflux-transportøren P-glycoprotein (P-gp) og organisk kation-transportørerne (OCT) OCT1, OCT2 og OCT3, som er influx-transportører. Studier af mirabegron ved anvendelse af humane levermikrosomer og rekombinante humane CYP-enzymmer har vist, at mirabegron er en moderat og tidsafhængig CYP2D6-hæmmer og en svag CYP3A-hæmmer. Mirabegron hæmmede P-gp-medieret lægemiddeltransport ved høje koncentrationer.

In vivo-data

Interaktioner med andre lægemidler

Samtidigt administrerede lægemidlers virkning på farmakokinetikken af mirabegron og mirabegrons virkning på farmakokinetikken af andre lægemidler blev undersøgt i enkelt- og flerdosisstudier. De fleste interaktioner med andre lægemidler blev undersøgt ved anvendelse af en dosis på 100 mg mirabegron givet som orale tabletter med kontrolleret absorptionssystem (OCAS [oral controlled absorption system]-tabletter). Ved studier af interaktion mellem mirabegron og hhv. metoprolol og metformin blev der anvendt mirabegron med øjeblikkelig frigivelse (IR) 160 mg.

Der forventes ikke klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem mirabegron og lægemidler, der hæmmer, inducerer eller er substrat for et af CYP-isozymerne eller en af CYP-transportørerne, bortset fra mirabegrons hæmmende virkning på metabolismen af CYP2D6-substrater.

Enzymhæmmers virkning

Mirabegron-eksponeringen (AUC) blev øget 1,8 gange ved tilstedeværelse af den stærke CYP3A/P-gp-hæmmer ketoconazol hos raske frivillige. Dosisjustering er ikke nødvendig, når Betmiga kombineres med CYP3A- og/eller P-gp-hæmmere. For patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²) eller let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere, såsom itraconazol, ketoconazol, ritonavir og clarithromycin, er den anbefalede dosering imidlertid 25 mg én gang dagligt med eller uden mad (se pkt. 4.2). Betmiga frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²) eller patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Enzyminduktors virkning

Stoffer, der inducerer CYP3A eller P-gp, reducerer plasmakoncentrationerne af mirabegron. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved samtidig administration med terapeutiske doser af rifampicin eller andre CYP3A- eller P-gp-induktorer.

Virkning af CYP2D6-polymorfisme

Genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal indflydelse på den gennemsnitlige plasmaeksponering for mirabegron (se pkt. 5.2). Interaktion af mirabegron med en kendt CYP2D6-hæmmer forventes ikke og blev ikke undersøgt. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved administration sammen med CYP2D6-hæmmere eller hos patienter med ringe CYP2D6-metabolisme.

Mirabegrons virkning på CYP2D6-substrater

Hos raske frivillige hæmmer mirabegron CYP2D6 moderat, og CYP2D6-aktiviteten genvindes inden for 15 dage efter seponering af mirabegron. Flere doseringer af mirabegron IR én gang dagligt resulterede i en 90 % stigning i C_{max} og en 229 % stigning i AUC for en enkeltdosis af metoprolol. Flere doseringer af mirabegron én gang dagligt resulterede i en 79 % stigning i C_{max} og en 241 % stigning i AUC for en enkeltdosis af desipramin.

Der tilrådes forsigtighed, hvis mirabegron administreres samtidig med lægemidler, som har et snævert terapeutisk indeks og metaboliseres i væsentlig grad af CYP2D6, såsom thioridazin, klasse 1C-antiarytmika (f.eks. flecainid, propafenon) og tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, desipramin). Forsigtighed tilrådes også, hvis mirabegron administreres samtidig med CYP2D6-substrater, der dositreres individuelt.

Mirabegrons virkning på transportører

Mirabegron er en svag P-gp-hæmmer. Mirabegron øgede C_{max} og AUC med henholdsvis 29 % og 27 % for P-gp-substratet digoxin hos raske frivillige. Patienter, der påbegynder en kombination af Betmiga og digoxin, bør indledningsvis få ordineret den laveste dosis af digoxin. Serumdigoxin-koncentrationerne bør monitoreres og anvendes til titrering af digoxin-dosis for at opnå

den ønskede kliniske virkning. Der bør tages højde for mirabegrons potentielle hæmning af P-gp, når Betmiga kombineres med følsomme P-gp-substrater som f.eks. dabigatran.

Andre interaktioner

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner ved samtidig administration af mirabegron og terapeutiske doser af solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin eller kombineret ethinylestradiol- og levonorgestrelholdig oral kontraception. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Øget mirabegron-eksponering som følge af interaktioner med andre lægemidler kan være associeret med øget hjertefrekvens.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Betmiga frarådes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af mirabegron til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Betmiga frarådes under graviditet.

Amning

Mirabegron udskilles i mælk hos gnavere og forventes derfor at ville forekomme i human mælk (se pkt. 5.3). Der er ikke udført studier med henblik på vurdering af mirabegrons virkning på mælkeproduktionen hos mennesker, dets forekomst i human mælk eller dets påvirkning af det ammede barn.

Betmiga må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Fertiliteten hos dyr blev ikke påvirket af behandling med mirabegron (se pkt. 5.3). Mirabegrons virkning på human fertilitet er ikke klarlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Betmiga påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af Betmiga blev evalueret hos 8 433 voksne patienter med OAB, hvoraf 5 648 fik mindst én dosis Betmiga i det kliniske fase 2/3-program, og 622 patienter fik Betmiga i mindst 1 år (365 dage). I de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier gennemførte 88 % af patienterne behandlingen med dette lægemiddel, og behandlingen blev seponeret hos 4 % af patienterne som følge af bivirkninger. De fleste bivirkninger var af let til moderat sværhedsgrad.

De mest almindelige bivirkninger indberettet for voksne patienter behandlet med Betmiga 50 mg under de tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier, er takykardi og

urinvejsinfektioner. Hyppigheden af takykardi var 1,2 % hos patienter, som fik Betmiga 50 mg. Takykardi førte til seponering for 0,1 % af de patienter, der fik Betmiga 50 mg. Hyppigheden af urinvejsinfektioner var 2,9 % hos patienter, som fik Betmiga 50 mg. Urinvejsinfektioner førte ikke til seponering for nogen af de patienter, der fik Betmiga 50 mg. Alvorlige bivirkninger omfattede atrieflimren (0,2 %).

Bivirkninger observeret under det aktivt kontrollerede (muskarin antagonist) 1-årige (langtids-) studie svarede i type og sværhedsgrad til dem, der blev observeret i de tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenstående tabel omfatter bivirkningerne observeret med mirabegron hos voksne med OAB i de tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier.

Bivirkningers hyppighed er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorsgrad.

MedDRA Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion	Vaginal infektion Cystitis			
Psykiske forstyrrelser					Insomni* Konfusion*
Nervesystemet	Hovedpine* Svimmelhed*				
Øjne			Øjenlågsødem		
Hjerte	Takykardi	Palpitation Atrieflimren			
Vaskulære sygdomme				Hypertensiv krise*	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme* Obstipation* Diarré*	Dyspepsi Gastritis	Læbeødem		
Lever og galdeveje		Øget GGT Øget ASAT Øget ALAT			
Hud og subkutane væv		Urticaria Udslæt Makuløst udslæt Papuløst udslæt Pruritus	Leukocytoklastisk vasculitis Purpura Angioødem*		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Hævede led			
Nyrer og urinveje			Urinretention*		
Det reproduktive system og mammae		Vulvovaginal pruritus			

Undersøgelser		Øget blodtryk			
---------------	--	---------------	--	--	--

*observeret efter markedsføring

Pædiatrisk population

Sikkerheden af mirabegron-tabletter og oral suspension blev evalueret hos 86 pædiatriske patienter i alderen 3 år til under 18 år med NDO i et 52-ugers åbent, *baseline*-kontrolleret, dosistitrerings-, multicenterstudie. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger, som blev observeret i den pædiatriske population, var urinvejsinfektion, obstipation og kvalme.

Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige bivirkninger hos de pædiatriske patienter med NDO.

Samlet set er sikkerhedsprofilen hos børn og unge den samme som observeret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Mirabegron er blevet administreret til raske voksne frivillige i enkeltdoser på op til 400 mg. Ved denne dosis omfattede de indberettede bivirkninger palpitationer (1 ud af 6 forsøgspersoner) og øget hjerterefrekvens på mere end 100 slag pr. minut (3 ud af 6 forsøgspersoner). Ved administration af flere doser mirabegron på op til 300 mg dagligt i 10 dage til raske voksne frivillige blev der påvist øget hjerterefrekvens og systolisk blodtryk.

Behandling af overdosering bør være symptomatisk og støttende. I tilfælde af overdosering anbefales monitorering af hjerterefrekvens, blodtryk og EKG.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologica, midler mod hyppig urinering og inkontinens, ATC-kode: G04BD12

Virkningsmekanisme

Mirabegron er en potent og selektiv beta 3-adrenoceptoragonist. Mirabegron resulterede i relaksation af den glatte blæremuskulatur i isoleret rotteevæv og humant væv, øgede koncentrationerne af cyklisk adenosinmonophosphat (cAMP) i rotteblærevæv og udviste en blærerelakserende virkning i rotteurinblærefunktionsmodeller. Mirabegron øgede den gennemsnitligt udtømte mængde pr. vandladning og reducerede hyppigheden af ikke-tømmende kontraktioner uden at påvirke tømningstrykket eller resturinmængden i rottemodeller af blæreovertaktivitet. I en abemodell reducerede mirabegron tømningshyppigheden. Disse resultater indikerer, at mirabegron forbedrer urinakkumuleringsfunktionen ved at stimulere beta 3-adrenoceptorer i blæren.

I fyldningsfasen, hvor der akkumuleres urin i blæren, dominerer den sympatiske nervestimulering. Der frigives noradrenalin fra nerveenderne, hvilket hovedsagelig resulterer i beta-adrenoceptor-aktivering i blæremuskulaturen og dermed relaksation af den glatte blæremuskulatur. I urintømmningsfasen styres blæren hovedsagelig af det parasympatiske nervesystem. Acetylcholin, som frigives fra nerveender i pelvis, stimulerer cholinerge M2- og M3-receptorer, hvilket inducerer blærekontraktion. Aktiveringen af M2's pathway hæmmer også beta 3-adrenoceptor-induceret

stigning i cAMP. Beta 3-adrenoceptor-stimulering burde derfor ikke forstyrre tømningssprocessen. Dette blev bekræftet hos rotter med partiel ureterobstruktion, hvor mirabegron reducerede hyppigheden af ikke-tømmende kontraktioner uden at påvirke den udtømte mængde pr. vandladning, tømningstrykket eller resturinmængden.

Farmakodynamisk virkning

Urodynamik

Betmiga i doser på 50 mg og 100 mg én gang dagligt i 12 uger hos mænd med nedre urinvejssymptomer (LUTS) og blæreudgangsobstruktion (BOO) udviste ingen virkning på cystometriparametre og var sikkert og veltolereret. Mirabegrons virkning på den maksimale flowhastighed og detrusortrykket ved den maksimale flowhastighed blev vurderet i dette urodynamiske studie, som omfattede 200 mandlige patienter med LUTS og BOO. Administration af mirabegron i doser på 50 mg og 100 mg én gang dagligt i 12 uger havde ingen negativ virkning på den maksimale flowhastighed eller detrusortrykket ved den maksimale flowhastighed. I dette studie med deltagelse af mandlige patienter med LUTS/BOO var den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* til behandlingsafslutning (SE) i restmængden efter tømning (ml) 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) for placebo-, mirabegron 50 mg- og mirabegron 100 mg-behandlingsgrupperne.

Virkning på QT-intervallet

Betmiga i doser på 50 mg eller 100 mg havde ingen virkning på QT-intervallet individuelt korrigeret for hjertefrekvens (QTcI-intervallet) - hverken ved evaluering baseret på køn eller for den samlede gruppe.

Et grundigt QT (TQT)-studie (n = 164 raske mandlige og n = 153 raske kvindelige frivillige med en gennemsnitsalder på 33 år) evaluerede virkningen af gentaget oral dosering af mirabegron i den indicerede dosis (50 mg én gang dagligt) og to supratherapeutiske doser (100 og 200 mg én gang dagligt) på QTcI-intervallet. Eksponeringen for de supratherapeutiske doser udgør henholdsvis ca. 2,6 og 6,5 gange eksponeringen for den terapeutiske dosis. 400 mg moxifloxacin som enkelt dosis blev anvendt som positiv kontrol. Hvert dosisniveau af mirabegron og moxifloxacin blev evalueret i separate behandlingsarme, som begge omfattede placebokontrol (parallelt overkrydsningsdesign). For mænd såvel som kvinder, som fik administreret mirabegron 50 mg og 100 mg, oversteg den øvre grænse for det ensidede 95 % konfidensinterval ikke 10 msek. på noget tidspunkt for den største tidsmatchede gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i QTcI-intervallet. Hos kvinder, som fik administreret mirabegron 50 mg, var den gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i QTcI-intervallet 3,67 msek. 5 timer efter dosering (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 5,72 msek.). Hos mænd var forskellen 2,89 msek. (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 4,90 msek.). Ved en mirabegron-dosis på 200 mg oversteg QTcI-intervallet ikke 10 msek. på noget tidspunkt hos mænd, hvorimod den øvre grænse for det ensidede 95 % konfidensinterval hos kvinder oversteg 10 msek. mellem 0,5 og 6 timer, med en maksimal forskel i forhold til placebo ved 5 timer, hvor den gennemsnitlige virkning var 10,42 msek. (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 13,44 msek.). Resultaterne for QTcF og QTcIf var i overensstemmelse med dem for QTcI.

I dette TQT-studie øgede mirabegron hjertefrekvensen ifølge EKG dosisafhængigt i hele det undersøgte 50 mg til 200 mg-dosisinterval. Den maksimale gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i hjertefrekvens lå fra 6,7 slag pr. minut med mirabegron 50 mg op til 17,3 slag pr. minut med mirabegron 200 mg hos raske forsøgspersoner.

Virkning på hjertefrekvensen og blodtrykket hos voksne patienter med OAB

Hos OAB-patienter (gennemsnitsalder 59 år) i tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier, som fik Betmiga 50 mg én gang dagligt, blev der på tværs af de tre studier observeret en øget gennemsnitlig forskel i forhold til placebo på ca. 1 slag pr. minut for hjertefrekvensen og ca. 1 mm Hg eller derunder for det systoliske blodtryk/diastoliske blodtryk (SBP/DBP). Ændringer i hjertefrekvens og blodtryk er reversible efter seponering af behandlingen.

Virkning på blodtrykket hos pædiatriske patienter med NDO

Mirabegron kan øge blodtrykket hos pædiatriske patienter. Stigningerne i blodtrykket kan være større hos børn (i alderen 3 år til under 12 år) end hos unge (i alderen 12 år til under 18 år). Blodtrykket bør måles ved *baseline* og regelmæssigt under behandling med mirabegron.

Virkning på det intraokulære tryk (IOP)

Mirabegron 100 mg én gang dagligt øgede ikke IOP hos raske voksne forsøgspersoner i løbet af 56 dages behandling. I et fase 1-studie, som vurderede Betmigas virkning på IOP ved anvendelse af Goldmann-applanationstonometri hos 310 raske forsøgspersoner, var en dosis mirabegron 100 mg non-inferiør i forhold til placebo for det primære endepunkt, som var behandlingsforskellen i gennemsnitlig ændring fra *baseline* frem til dag 56 i det gennemsnitlige IOP hos forsøgspersonerne; den øvre grænse for det tosidede 95 % KI for behandlingsforskellen mellem mirabegron 100 mg og placebo var 0,3 mm Hg.

Klinisk virkning og sikkerhed

Overaktiv blære hos voksne patienter

Mirabegrons virkning blev evalueret i tre 12-ugers randomiserede dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier til behandling af overaktiv blære med symptomer på imperiøs vandladning og hyppighed med eller uden inkontinens. Studiet inkluderede kvindelige (72 %) og mandlige (28 %) patienter med en gennemsnitsalder på 59 år (interval 18 – 95 år). Studiepopulationen bestod af ca. 48 % patienter, som var naive over for antimuskarin-behandling, og ca. 52 % patienter, som tidligere var blevet behandlet med antimuskarine lægemidler. I ét studie fik 495 patienter en aktiv kontrol (tolterodin-depotformulering).

De co-primære virkningsendepunkter var (1) ændring fra *baseline* til behandlingsafslutning i gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer og (2) ændring fra *baseline* til behandlingsafslutning i gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer baseret på en 3-dages vandladningsdagbog. Mirabegron resulterede i statistisk signifikant større forbedringer end placebo for både co-primære endepunkter og sekundære endepunkter (se tabel 3 og 4).

Tabel 3: Co-primære og udvalgte sekundære virkningsendepunkter ved behandlingsafslutning for poolede studier hos voksne

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (co-primært)		
n	878	862
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	2,73	2,71
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-1,10	-1,49
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-værdi	--	< 0,001‡
Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) (co-primært)		
n	1 328	1 324
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	11,58	11,70
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-1,20	-1,75
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-værdi	--	< 0,001‡

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gennemsnitlig udtømt mængde (ml) pr. vandladning (FAS) (sekundært)		
n	1 328	1 322
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	159,2	159,0
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	9,4	21,4
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-værdi	--	< 0,001‡
Gennemsnitlig grad af imperiøs vandladning (FAS) (sekundært)		
n	1 325	1 323
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	2,39	2,42
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,15	-0,26
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-værdi	--	< 0,001‡
Gennemsnitligt antal urge-inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (sekundært)		
n	858	834
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	2,42	2,42
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,98	-1,38
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-værdi	--	< 0,001‡
Gennemsnitligt antal episoder med imperiøs vandladning af grad 3 eller 4 pr. 24 timer (FAS) (sekundært)		
n	1 324	1 320
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	5,61	5,80
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-1,29	-1,93
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-værdi	--	< 0,001‡
Tilfredshed med behandlingen – visuel analog skala (FAS) (sekundært)		
n	1 195	1 189
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	4,87	4,82
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	1,25	2,01
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-værdi	--	< 0,001†

De poolede studier bestod af studierne 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

* Mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*, køn og studie.

† Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet uden multiplicitetsjustering.

‡ Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblindt studielægemiddel, og som havde en vandladningsmåling i *baseline*-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter *baseline*-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i *baseline*-dagbogen.

KI: Konfidensinterval

Tabel 4: Co-primære og udvalgte sekundære virkningsendepunkter ved behandlingsafslutning for studierne 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
Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (co-primært)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Gennemsnitlig baseline	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95 % konfidens-interval	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-værdi	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) (co-primært)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Gennemsnitlig baseline	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % konfidens-interval	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-værdi	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Gennemsnitlig udtømt mængde (ml) pr. vandladning (FAS) (sekundært)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Gennemsnitlig baseline	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % konfidens-interval	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-værdi	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gennemsnitlig grad af imperiøs vandladning (FAS) (sekundært)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Gennemsnitlig baseline	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % konfidens-interval	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-værdi	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Gennemsnitligt antal urge-inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (sekundært)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Gennemsnitlig baseline	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % konfidens-interval	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-værdi	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Gennemsnitligt antal episoder med imperiøs vandladning af grad 3 eller 4 pr. 24 timer (FAS) (sekundært)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Gennemsnitlig baseline	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % konfidens-interval	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-værdi	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Tilfredshed med behandlingen – visuel analog skala (FAS) (sekundært)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gennemsnitlig baseline	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % konfidens-interval	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-værdi	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*, køn og geografisk region.

† Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet uden multiplicitetsjustering.

‡ Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

§ Ikke statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblindt studielægemiddel, og som havde en vandladningsmåling i *baseline*-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter *baseline*-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i *baseline*-dagbogen.

Betmiga 50 mg én gang dagligt var effektivt på tidspunktet for første måling, uge 4, og virkningen blev opretholdt i hele 12-ugers behandlingsperioden. Et randomiseret aktivt kontrolleret langtidsstudie påviste, at virkningen blev opretholdt under hele forløbet af en 1-års behandlingsperiode.

Subjektiv forbedring i målinger af helbredsrelateret livskvalitet

I de tre 12-ugers dobbeltblinde placebokontrollerede fase 3-studier resulterede behandling af symptomerne på OAB med mirabegron én gang dagligt i en statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo for følgende mål for helbredsrelateret livskvalitet: tilfredshed med behandlingen og symptomgener.

Virkning hos patienter med eller uden tidligere antimuskarin OAB-behandling

Der blev påvist virkning hos patienter med og uden tidligere antimuskarin OAB-behandling.

Mirabegron udviste desuden virkning hos patienter, der tidligere havde fået seponeret antimuskarin OAB-behandling som følge af utilstrækkelig virkning (se tabel 5).

Tabel 5: Co-primære virkningsendepunkter for voksne patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling					
Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % konfidensinterval	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % konfidensinterval	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling, hvis behandling blev seponeret som følge af utilstrækkelig virkning					
Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % konfidensinterval	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % konfidensinterval	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

De poolede studier bestod af studierne 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

* Mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*, køn, studie, undergruppe og undergruppe baseret på behandlingsinteraktion for de poolede studier og mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*, køn, geografisk region, undergruppe og undergruppe baseret på behandlingsinteraktion for studie 046.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblindt studielægemiddel, og som havde en vandladningsmåling i *baseline*-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter *baseline*-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i *baseline*-dagbogen.

Neurogen detrusoroveraktivitet hos pædiatriske patienter

Virkningen af mirabegron-tabletter og oral suspension blev vurderet i et 52-ugers åbent, *baseline*-kontrolleret, dosistitrerings-, multicenterstudie til behandling af NDO hos pædiatriske patienter. Patienterne havde en NDO-diagnose med ufrivillige detrusorkontraktioner med en stigning i detrusortryk, der var større end 15 cm H₂O og udførte ren intermitterende kateterisering (RIK). Patienter ≥ 35 kg fik tabletter, og patienter < 35 kg (eller ≥ 35 kg, men ikke i stand til at tage tabletter) fik oral suspension. Mirabegron blev administreret oralt til alle patienter én gang dagligt sammen med mad. Startdosis (PED25) var en 25 mg tablet eller mellem 3-6 ml oral suspension (afhængigt af patientens vægt). Denne dosis blev optitreret til PED50, en 50 mg tablet eller mellem 6-11 ml oral suspension (afhængig af patientens kropsvægt). Dosistitreringsperioden var maksimalt 8 uger efterfulgt af en dosisvedligeholdelsesperiode på mindst 52 uger.

I alt 86 patienter i alderen 3 år til under 18 år fik mirabegron. Ud af disse, fuldførte 71 patienter behandlingen til og med uge 24, og 70 fuldførte 52 ugers behandling. I alt 68 patienter havde valide urodynamiske målinger til vurdering af virkningen. Studiepopulationen omfattede 39 (45,3 %) mænd og 47 (54,7 %) kvinder. Den optimerede vedligeholdelsesdosis i denne studiepopulation omfattede 94 % patienter på maksimal dosis og 6 % patienter på startdosis.

De mest almindelige (hos flere end 10 % af alle patienter) underliggende medicinske tilstande, som var relateret til NDO hos børn og unge, der var inkluderet i studiet, var medfødt anomali i centralnervesystemet (henholdsvis 54,5 % og 48,4 %), meningomyelocele (henholdsvis 27,3 % og 19,4 %) og rygmarvsbrok (henholdsvis 10,9 % og 12,9 %). Hos unge havde 12,9 % en rygmarvsskade.

Det primære virkningsendepunkt var ændring fra *baseline* i maksimal cystometrisk kapacitet (MCC) efter 24 ugers behandling med mirabegron. Der blev observeret forbedringer i MCC i alle patientgrupper (se tabel 6).

Tabel 6: Primært virkningsendepunkt hos pædiatriske patienter med NDO

Parameter	Børn i alderen 3 år til < 12 år (N = 43)* Middel (SD)	Unge i alderen 12 år til < 18 år (N = 25)* Middel (SD)
Maksimal cystometrisk kapacitet (ml)		
<i>Baseline</i>	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Uge 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Ændring fra <i>baseline</i>	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % konfidensinterval	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

* N er det antal patienter, som tog mindst én dosis og fik valide værdier for MCC ved *baseline* og uge 24.

De sekundære virkningsendepunkter var ændring fra *baseline* i blærekomplians, antal af overaktive detrusorkontraktioner, detrusortryk ved afslutningen af blærefyldning, blærevolumen før første detrusorkontraktion, maksimal kateteriseret urinvolumen pr. dag og antallet af episoder med lækage pr. dag efter 24 ugers behandling med mirabegron (se tabel 7).

Tabel 7: Sekundære virkningsendepunkter hos pædiatriske patienter med NDO

Parameter	Børn i alderen 3 år til < 12 år (N = 43)* Middel (SD)	Unge i alderen 12 år til < 18 år (N = 25)* Middel (SD)
Blærekomplians (ml/cm H₂O)†		
<i>Baseline</i>	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Uge 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Ændring fra <i>baseline</i>	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % konfidensinterval	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Antal overaktive detrusorkontraktioner (> 15 cm H₂O)†		
<i>Baseline</i>	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Uge 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Ændring fra <i>baseline</i>	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % konfidensinterval	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detrusortryk (cm H₂O) ved afslutningen af blærefyldning†		
<i>Baseline</i>	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Uge 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Ændring fra <i>baseline</i>	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % konfidensinterval	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Blærevolumen før første detrusorkontraktion (> 15 cm H₂O)†		
<i>Baseline</i>	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Uge 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Ændring fra <i>baseline</i>	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % konfidensinterval	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maksimal kateteriseret urinvolumen pr. dag (ml)†		
<i>Baseline</i>	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Uge 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Ændring fra <i>baseline</i>	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 % konfidensinterval	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Antal episoder med lækage pr. dag†		
<i>Baseline</i>	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Uge 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Ændring fra <i>baseline</i>	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 % konfidensinterval	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N er det antal patienter, som tog mindst én dosis og fik valide værdier for MCC ved *baseline* og uge 24.

† Antallet af patienter (børn/unge) med tilgængelige data for både *baseline* og uge 24; blærekomplians: n = 33/21; antal overaktive detrusorkontraktioner: n = 36/22; detrusortryk ved afslutningen af blærefyldning: n = 36/22; blærevolumen før første detrusorkontraktion: n = 38/24; maksimal kateteriseret urinvolumen pr. dag: n = 41/23; antal episoder med lækage pr. dag: n = 26/21.

Patient- eller klinikerrapporterede spørgeskema-endepunkter inkluderede acceptabilitet, ændring fra *baseline* i *Pediatric Incontinence Questionnaire* (PIN-Q), ændring fra *baseline* i *Patient Global Impression of Severity Scale* (PGI-S) og *Clinician Global Impression of Change* (CGI-C) (se tabel 8).

Tabel 8: Patient- eller klinikerrapporterede spørgeskema-endepunkter hos pædiatriske patienter med NDO

Parameter	Børn i alderen 3 år til < 12 år (N = 43)* Middel (SD)	Unge i alderen 12 år til < 18 år (N = 25)* Middel (SD)
Score for <i>Pediatric Incontinence Questionnaire</i> (PIN-Q)†		
<i>Baseline</i>	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Uge 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Ændring fra <i>baseline</i>	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % konfidensinterval	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Samlet score for <i>Patient Global Impression of Severity Scale</i> (PGI-S)†		
<i>Baseline</i>	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Uge 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Ændring fra <i>baseline</i>	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 % konfidensinterval	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Samlet <i>Clinician Global Impression of Change</i> (CGI-C) ved uge 24, N (%)†		
Rigtig meget forbedret	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Meget forbedret	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimalt forbedret	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Ingen ændring	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimalt værre	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Meget værre	0	0
Rigtig meget værre	0	0

* N er det antal patienter, som tog mindst én dosis og fik valide værdier for MCC ved *baseline* og uge 24.

† Antallet af patienter (børn/unge) med tilgængelige data for både *baseline* og uge 24. PIN-Q-score: n = 24/21, samlet PGI-S-score: n = 25/22; samlet CGI-C ved uge 24: n = 41/24.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Betmiga i alle undergrupper af den pædiatriske population ved "Behandling af idiopatisk overaktiv blære" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Voksne

Efter oral administration af mirabegron hos raske frivillige absorberes mirabegron til opnåelse af maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) i løbet af mellem 3 og 4 timer. Den absolutte biotilgængelighed steg fra 29 % ved en dosis på 25 mg til 35 % ved en dosis på 50 mg. De gennemsnitlige C_{max} - og AUC-værdier steg mere end dosisproportionalt i dosisintervallet. I den samlede voksne population af mænd og kvinder øgede en fordobling af dosis fra 50 mg til 100 mg mirabegron C_{max} og AUC_{tau} med en faktor på henholdsvis ca. 2,9 og 2,6, mens en firedobling af dosis fra 50 mg til 200 mg mirabegron øgede C_{max} og AUC_{tau} med en faktor på ca. 8,4 og 6,5. *Steady state*-koncentrationer opnås inden for 7 dage med dosering af mirabegron én gang dagligt. Efter administration én gang dagligt er plasmaeksposeringen for mirabegron ved *steady state* ca. dobbelt så høj som efter en enkeltdosis.

Pædiatrisk population

Det mediane T_{\max} for mirabegron efter oral administration af en enkelt dosis mirabegron-tabletter eller oral suspension hos patienter, der havde indtaget mad, var 4-5 timer. En farmakokinetisk populationsanalyse forudsagde, at median T_{\max} for mirabegron-tabletter eller oral suspension ved *steady state* var 3-4 timer.

Biotilgængeligheden af den orale suspensionsformulering er lavere end for tabletten. Forholdet mellem populationens middeleksponering (AUC_{tau}) for den orale suspension og for tabletten er ca. 45 %.

Virkningen af mad på absorption

Voksne

Administration af en 50 mg tablet samtidig med et måltid med højt fedtindhold reducerede mirabegrons C_{\max} og AUC med henholdsvis 45 % og 17 %. Et måltid med lavt fedtindhold reducerede mirabegrons C_{\max} og AUC med henholdsvis 75 % og 51 %. I fase 3-studierne blev mirabegron administreret med eller uden mad og udviste både sikkerhed og virkning. Mirabegron kan derfor tages med eller uden mad i den anbefalede dosis.

Pædiatrisk population

Den farmakokinetiske populationsmodel forudsagde, at de patienter, der fik mirabegron efter at have indtaget mad, ville have 44,7 % *steady state* AUC_{tau} i forhold til en tilsvarende dosis administreret under faste. Denne værdi er i overensstemmelse med AUC_{inf} -resultaterne, som ses i studierne af virkningen af mirabegron ved enkeltdosis og mad. I det pædiatriske fase 3-studie blev mirabegron administreret sammen med mad og udviste både sikkerhed og virkning. Doseringsanbefalingerne er baseret på den forventede eksponering efter indtagelse af mad. Derfor skal mirabegron hos pædiatriske patienter tages sammen med mad i den anbefalede dosis.

Fordeling

Voksne

Mirabegron distribueres i udstrakt grad. Distributionsvolumenet ved *steady state* (V_{ss}) er ca. 1 670 l. Mirabegron bindes (ca. 71 %) til humane plasmaproteiner og udviser moderat affinitet for albumin og alfa-1-syre glycoprotein. Mirabegron distribueres til erytrocyterne. *In vitro*-erytrocyt-koncentrationerne af ^{14}C -mirabegron var ca. dobbelt så høje som i plasma.

Pædiatrisk population

Distributionssvolumenet for mirabegron var relativt stort og blev øget ved stigende kropsvægt i overensstemmelse med allometriske principper på baggrund af farmakokinetisk populationsanalyse. Alder, køn og patientpopulation havde ingen indflydelse på distributionsvolumen, når der tages højde for potentielle forskelle i kropsvægt.

Biotransformation

Mirabegron metaboliseres via flere pathways, som involverer dealkylering, oxidation, (direkte) glucuronidering og amidhydrolyse. Mirabegron er den væsentligste cirkulerende komponent efter en enkeltdosis af ^{14}C -mirabegron. Der blev observeret to væsentlige metabolitter i humant plasma fra voksne; begge er fase 2-glucuronider, som udgør 16 % og 11 % af den samlede eksponering. Disse metabolitter er ikke farmakologisk aktive.

Ud fra *in vitro*-studier er det usandsynligt, at mirabegron hæmmer metabolismen af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af følgende cytochrom P450-enzym: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1, eftersom mirabegron ikke hæmmede aktiviteten af disse enzymer ved klinisk relevante koncentrationer. Mirabegron inducerede hverken CYP1A2 eller CYP3A. Mirabegron forventes ikke at forårsage klinisk relevant hæmning af OCT-medieret lægemiddeltransport.

Selvom *in vitro*-studier indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 har en rolle i den oxidative metabolisme af mirabegron, indikerer *in vivo*-resultater, at disse isozym har begrænset betydning i den samlede elimination. *In vitro*- og *ex vivo*-studier har påvist, at der foruden CYP3A4 og CYP2D6 er involvering af butyrylcholinesterase, UGT og muligvis alkoholdehydrogenase (ADH) i metabolismen af mirabegron.

CYP2D6-polymorfisme

Hos raske voksne forsøgspersoner, som har genotypisk ringe metabolisme af CYP2D6-substrater (anvendt som surrogat for CYP2D6-hæmning), var de gennemsnitlige C_{\max} - og AUC_{inf} -værdier ved en enkelt dosering af 160 mg af en mirabegronformulering IR 14 % og 19 % højere end hos personer med omfattende metabolisme, hvilket indikerer, at genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal indflydelse på den gennemsnitlige plasmaeksposering for mirabegron. Interaktion af mirabegron med en kendt CYP2D6-hæmmer forventes ikke og blev ikke undersøgt. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved administration sammen med CYP2D6-hæmmere eller hos voksne patienter med ringe CYP2D6-metabolisme.

Elimination

Voksne

Kroppens totale plasmaclearance (CL_{tot}) er ca. 57 l/t. Den terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) er ca. 50 timer. Den renale clearance (CL_R) er ca. 13 l/t., hvilket svarer til næsten 25 % af CL_{tot} . Den renale elimination af mirabegron sker primært via aktiv tubulær sekretion sammen med glomerulær filtrering. Urinudskillelsen af uomdannet mirabegron er dosisafhængig og varierer fra ca. 6,0 % efter en daglig dosis på 25 mg til 12,2 % efter en daglig dosis på 100 mg. Efter administration af 160 mg ^{14}C -mirabegron til raske frivillige blev ca. 55 % af det radioaktivt mærkede stof genfundet i urinen og 34 % i fæces. Uomdannet mirabegron udgjorde 45 % af radioaktiviteten i urinen, hvilket indikerede tilstedeværelse af metabolitter. Uomdannet mirabegron udgjorde størstedelen af radioaktiviteten i fæces.

Pædiatrisk population

Det var forventet, at clearance for mirabegron ville stige hos patienter med stigende kropsvægt i overensstemmelse med allometriske principper på baggrund af farmakokinetisk populationsanalyse. Det tilsyneladende clearanceparameter blev påvirket signifikant af dosis, formulering og madens virkning på den relative biotilgængelighed. Værdierne for tilsyneladende clearance var meget variable, men generelt ens blandt børn og unge på trods af forskelle i kropsvægt på grund af disse virkninger på biotilgængeligheden.

Alder

Voksne

C_{\max} og AUC for mirabegron og metabolitter deraf efter flere orale doser hos ældre frivillige (≥ 65 år) svarede til dem hos yngre frivillige (18–45 år).

Pædiatrisk population

Hos patienter i alderen 3 år til under 18 år var det ikke forventet, at alder havde nogen indflydelse på de vigtigste farmakokinetiske parametre for mirabegron, når der var taget højde for forskelle i kropsvægt. Modeller, der omfattede alder, gav ingen betydningsfulde forbedringer i den pædiatriske farmakokinetiske populationsmodel, hvilket indikerer, at inklusion af kropsvægt var tilstrækkeligt til at håndtere forskelle i mirabegrons farmakokinetik på grund af alder.

Køn

Voksne

C_{max} og AUC er ca. 40 % til 50 % højere hos kvinder end hos mænd. Kønsforskelle i C_{max} og AUC tilskrives forskelle i kropsvægt og biotilgængelighed.

Pædiatrisk population

Køn havde ingen betydningsfuld indflydelse på mirabegrons farmakokinetik i den pædiatriske population fra alderen 3 år til under 18 år.

Race

Mirabegrons farmakokinetik hos voksne er uafhængig af race.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af 100 mg Betmiga som enkeltdosis hos voksne frivillige med let nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 60 til 89 ml/min/1,73 m²) steg de gennemsnitlige C_{max} - og AUC-værdier for mirabegron med 6 % og 31 % i forhold til værdierne for voksne frivillige med normal nyrefunktion. Hos voksne frivillige med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 30 til 59 ml/min/1,73 m²) steg C_{max} og AUC med henholdsvis 23 % og 66 %. Hos voksne frivillige med svært nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 15 til 29 ml/min/1,73 m²) var de gennemsnitlige C_{max} - og AUC-værdier henholdsvis 92 % og 118 % højere. Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller patienter med behov for hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af 100 mg Betmiga som enkeltdosis hos voksne frivillige med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) steg de gennemsnitlige C_{max} - og AUC-værdier for mirabegron med 9 % og 19 % i forhold til værdierne for voksne frivillige med normal leverfunktion. Hos voksne frivillige med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) var de gennemsnitlige C_{max} - og AUC-værdier henholdsvis 175 % og 65 % højere. Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske studier har identificeret målorganer for toksicitet, som er i overensstemmelse med kliniske observationer. Der blev set forbigående stigninger i leverenzymen og hepatocytforandringer (nekrose og reduktion i glycogenpartikler) hos rotter, og reducerede niveauer af plasmaleptin blev bemærket. Der blev observeret øget hjertefrekvens hos rotter, kaniner, hunde og aber. Genotoksicitets- og karcinogenicitetsstudier har ikke påvist genotoksisk eller karcinogen potentiale *in vivo*.

Mirabegron havde ingen mærkbar virkning på niveauet af gonadotropiner eller steroider kønshormoner. Derudover blev der ikke observeret nogen virkning på fertilitet ved subletale doser.

(den ækvivalente humane dosis var 19 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD)). De væsentligste fund i embryoføtale udviklingsstudier hos kaniner omfattede misdannelser i hjertet (dilateret aorta, kardiomegali) ved systemiske eksponeringer, der var 36 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD. Der blev desuden observeret misdannelser i lungerne (fraværende accessorisk lungelap) og øget tab efter implantation hos kaninen ved systemiske eksponeringer, som var 14 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD, mens der hos rotten blev bemærket reversibel virkning på ossifikation (bølgede ribben, forsinket ossifikation, reduceret antal ossificerede sternbrae, metacarpi eller metatarsi) ved systemiske eksponeringer, der var 22 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD. Den observerede embryoføtale toksicitet forekom ved doser associeret med maternal toksicitet. Det blev påvist, at de hos kaninen observerede kardiovaskulære misdannelser medieres via aktivering af beta 1-adrenoceptoren.

Den samlede sikkerhedsprofil, som ses hos juvenile rotter, kunne sammenlignes med den, der ses hos voksne dyr. Sikkerhedsstudier med gentagen dosis udført med juvenile rotter påviste ingen virkning på fysisk udvikling eller seksuel modning. Administration af mirabegron fra afvænning til og med seksuel modning havde ingen indvirkning på parringsevne, fertilitet eller embryoføtal udvikling. Administration af mirabegron øgede lipolyse og madindtag hos juvenile rotter.

Farmakokinetiske studier udført med radioaktivt mærket mirabegron har påvist, at modersubstansen og/eller metabolitter deraf udskilles i rottemælk i niveauer, der var ca. 1,7 gange højere end plasmaniveauerne 4 timer efter administration (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kernetablet

Macrogol 8000 og 2 000 000
Hydroxypropylcellulose
Butylhydroxytoluen
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Betmiga 25 mg depottabletter:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

Betmiga 50 mg depottabletter:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Jernoxid, gul (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium-blistere i æsker med 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2012
Dato for seneste fornyelse: 18. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betmiga 8 mg/ml granulat til oral depotsuspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én flaske indeholder 8,3 g mirabegron granulat til oral depotsuspension (830 mg mirabegron).

Efter rekonstitution indeholder én flaske 105 ml oral suspension. Hver ml oral suspension indeholder 8 mg mirabegron.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml oral suspension indeholder 0,5 mg/ml ethylparahydroxybenzoat (E214)

Hver ml oral suspension indeholder 1,4 mg/ml methylparahydroxybenzoat (E218)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til oral depotsuspension.

Gullighvidt granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Betmiga granulat til oral depotsuspension er indiceret til behandling af neurogen detrusoroveraktivitet (NDO) hos pædiatriske patienter i alderen 3 år til under 18 år.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Pædiatriske patienter i alderen 3 år til under 18 år med NDO kan få Betmiga granulat til oral depotsuspension eller Betmiga depottabletter baseret på patientens kropsvægt.

Den anbefalede dosis af Betmiga granulat til oral depotsuspension bestemmes efter patientens vægt og skal administreres én gang dagligt sammen med mad. Behandlingen skal indledes ved den anbefalede startdosis. Derefter kan dosen øges til den lavest effektive dosis. Den maksimale dosis må ikke overskrides. Patienter, som når 35 kg eller mere under behandlingen, kan skiftes fra oral suspension til tabletformuleringen, hvis de kan sluge tabletter. Patienter, som får en dosis på 6 ml oral suspension, kan skiftes til en tabletdosis på 25 mg, og patienter, som får en dosis på 10 ml oral suspension, kan skiftes til en tabletdosis på 50 mg. Under langtidsbehandling skal patienterne vurderes regelmæssigt med hensyn til, om behandlingen skal fortsætte, og for eventuel dosisjustering, mindst én gang om året eller hyppigere, hvis dette er indiceret.

Den følgende tabel angiver doserne for oral suspension inddelt efter kropsvægt.

Tabel 1: Den anbefalede daglige dosering af oral suspension til pædiatriske NDO-patienter i alderen 3 år til under 18 år efter patientens kropsvægt

Interval for kropsvægt (kg)	Startdosis (ml)	Maksimal dosis (ml)
11 til < 22	3	6
22 til < 35	4	8
≥ 35	6	10

Patienterne skal instrueres i at tage eventuelt glemte doser, medmindre der er gået mere end 12 timer siden den glemte dosis. Hvis der er gået mere end 12 timer, kan den glemte dosis springes over, og den næste dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt.

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Betmiga granulat til oral depotsuspension er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD) (estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m²), patienter med behov for hæmodialyse eller patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) og frarådes derfor til disse patientpopulationer (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedenstående tabel angiver den anbefalede daglige dosering til pædiatriske NDO-patienter i alderen 3 år til under 18 år med nedsat nyre- eller leverfunktion baseret på kropsvægt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Tabel 2: Den anbefalede daglige dosering af oral suspension til pædiatriske NDO-patienter i alderen 3 år til under 18 år med nedsat nyre- eller leverfunktion efter patientens kropsvægt

Parameter	Klassifikation	Interval for kropsvægt (kg)	Startdosis (ml)	Maksimal dosis (ml)
Nedsat nyrefunktion ⁽¹⁾	Let/moderat*	11 til < 22	3	6
		22 til < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Svær**	11 til < 22	3	3
		22 til < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	ESRD	Frarådes		
Nedsat leverfunktion ⁽²⁾	Let*	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
	Svær	Frarådes		

1. Let/moderat: eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²; svær: eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.

2. Let: Child-Pugh-klasse A; moderat: Child-Pugh-klasse B; svær: Child-Pugh-klasse C.

* Til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion eller let nedsat leverfunktion, som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere, er den anbefalede dosis ikke mere end startdosen.

** Frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat nedsat leverfunktion, som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere.

Køn

Dosisjustering baseret på køn er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Mirabegrons sikkerhed og virkning hos børn under 3 år er endnu ikke klarlagt.

Administration

Mirabegron granulat til oral depotsuspension er beregnet til oral anvendelse og skal tages én gang dagligt sammen med mad.

Granulatet skal rekonstitueres med 100 ml vand inden administration. Hvis der medfølger et målebæger, skal det bruges til afmåling af vandmængden, som skal bruges til rekonstitution. For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Efter rekonstitution er den orale suspension en lysebrunlig-gul suspension.

Den orale sprøjte og adapteren, som følger med Betmiga granulat til oral depotsuspension, skal anvendes til at afmåle og administrere den korrekte dosis.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær ukontrolleret hypertension defineret som systolisk blodtryk ≥ 180 mm Hg og/eller diastolisk blodtryk ≥ 110 mm Hg.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat nyrefunktion

Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med ESRD ($\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller patienter med behov for hæmodialyse og frarådes derfor til denne patientpopulation. Der er utilstrækkelige data for patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} 15 \text{ til } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); på grundlag af et farmakokinetisk studie (se pkt. 5.2) anbefales en dosis, der ikke er højere end startdosen, til denne population. Dette lægemiddel frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{eGFR} 15 \text{ til } 29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

Nedsat leverfunktion

Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) og frarådes derfor til denne patientpopulation. Dette lægemiddel frarådes til patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.5).

Hypertension

Mirabegron kan øge blodtrykket hos pædiatriske patienter. Stigningerne i blodtrykket kan være større hos børn (i alderen 3 år til under 12 år) end hos unge (i alderen 12 år til under 18 år). Blodtrykket bør måles ved *baseline* og regelmæssigt under behandling med mirabegron.

Patienter med medfødt eller erhvervet QT-forlængelse

Ved terapeutiske doser har mirabegron ikke udvist klinisk relevant QT-forlængelse i kliniske studier (se pkt. 5.1). Da patienter med QT-forlængelse i anamnesen eller patienter, der tager lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet, imidlertid ikke er omfattet af disse studier, er virkningen af

mirabegron hos disse patienter ikke kendt. Der bør udvises forsigtighed, når mirabegron administreres til disse patienter.

Patienter med blæreudgangsobstruktion og patienter i behandling med antimuskarine lægemidler for overaktiv blære (OAB)

Hos patienter i behandling med mirabegron er der efter markedsføring blevet rapporteret urinretention hos patienter med blæreudgangsobstruktion (BOO) og hos patienter i behandling med antimuskarine lægemidler for OAB. I et kontrolleret klinisk sikkerhedsstudie af patienter med BOO fandtes ikke en øget forekomst af urinretention hos patienter behandlet med mirabegron; dog bør mirabegron anvendes med forsigtighed til patienter med klinisk signifikant BOO. Mirabegron bør også anvendes med forsigtighed til patienter i behandling med antimuskarine lægemidler for OAB.

Hjælpestoffer

Mirabegron granulat til oral depotsuspension indeholder ethylparahydroxybenzoat (E214) og methylparahydroxybenzoat (E218). Dette kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 10 ml oral suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-data

Mirabegron transporteres og metaboliseres via flere pathways. Mirabegron er substrat for cytochrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridin-diphospho-glucuronosyltransferaser (UGT), efflux-transportøren P-glycoprotein (P-gp) og organisk kation-transportørerne (OCT) OCT1, OCT2 og OCT3, som er influx-transportører. Studier af mirabegron ved anvendelse af humane levermikrosomer og rekombinante humane CYP-enzymmer har vist, at mirabegron er en moderat og tidsafhængig CYP2D6-hæmmer og en svag CYP3A-hæmmer. Mirabegron hæmmede P-gp-medieret lægemiddeltransport ved høje koncentrationer.

In vivo-data

Interaktioner med andre lægemidler

Samtidigt administrerede lægemidlers virkning på farmakokinetikken af mirabegron og mirabegrons virkning på farmakokinetikken af andre lægemidler blev undersøgt i enkelt- og flerdosisstudier. De fleste interaktioner med andre lægemidler blev undersøgt ved anvendelse af en dosis på 100 mg mirabegron givet som orale tabletter med kontrolleret absorptionssystem (OCAS [oral controlled absorption system]-tabletter). Ved studier af interaktion mellem mirabegron og hhv. metoprolol og metformin blev der anvendt mirabegron med øjeblikkelig frigivelse (IR) 160 mg.

Der forventes ikke klinisk relevante lægemiddelinteraktioner mellem mirabegron og lægemidler, der hæmmer, inducerer eller er substrat for et af CYP-isozymene eller en af CYP-transportørerne, bortset fra mirabegrons hæmmende virkning på metabolismen af CYP2D6-substrater.

Enzymhæmmeres virkning

Mirabegron-eksponeringen (AUC) blev øget 1,8 gange ved tilstedeværelse af den stærke CYP3A/P-gp-hæmmer ketoconazol hos raske frivillige. Dosisjustering er ikke nødvendig, når mirabegron kombineres med CYP3A- og/eller P-gp-hæmmere. For patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m²) eller let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere, såsom itraconazol, ketoconazol, ritonavir og clarithromycin, er den anbefalede dosering imidlertid ikke højere end startdosen (se pkt. 4.2).

Mirabegron frarådes til patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR 15 til 29 ml/min/1,73 m²) eller patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B), som samtidig får stærke CYP3A-hæmmere (se pkt. 4.2 og 4.4).

Enzyminduktors virkning

Stoffer, der inducerer CYP3A eller P-gp, reducerer plasmakoncentrationerne af mirabegron.

Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved samtidig administration med terapeutiske doser af rifampicin eller andre CYP3A- eller P-gp-induktorer.

Virkning af CYP2D6-polymorfisme

Genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal indflydelse på den gennemsnitlige plasmaeksponering for mirabegron (se pkt. 5.2). Interaktion af mirabegron med en kendt CYP2D6-hæmmer forventes ikke og blev ikke undersøgt. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved administration sammen med CYP2D6-hæmmere eller hos patienter med ringe CYP2D6-metabolisme.

Mirabegrons virkning på CYP2D6-substrater

Hos raske frivillige hæmmer mirabegron CYP2D6 moderat, og CYP2D6-aktiviteten genvindes inden for 15 dage efter seponering af mirabegron. Flere doseringer af mirabegron IR én gang dagligt resulterede i en 90 % stigning i C_{max} og en 229 % stigning i AUC for en enkeltdosis af metoprolol. Flere doseringer af mirabegron én gang dagligt resulterede i en 79 % stigning i C_{max} og en 241 % stigning i AUC for en enkeltdosis af desipramin.

Der tilrådes forsigtighed, hvis mirabegron administreres samtidig med lægemidler, som har et snævert terapeutisk indeks og metaboliseres i væsentlig grad af CYP2D6, såsom thioridazin, klasse 1C-antiarytmika (f.eks. flecainid, propafenon) og tricykliske antidepressiva (f.eks. imipramin, desipramin). Forsigtighed tilrådes også, hvis mirabegron administreres samtidig med CYP2D6-substrater, der dosistitreres individuelt.

Mirabegrons virkning på transportører

Mirabegron er en svag P-gp-hæmmer. Mirabegron øgede C_{max} og AUC med henholdsvis 29 % og 27 % for P-gp-substratet digoxin hos raske frivillige. Patienter, der påbegynder en kombination af mirabegron og digoxin, bør indledningsvis få ordineret den laveste dosis af digoxin.

Serumdigoxin-koncentrationerne bør monitoreres og anvendes til titrering af digoxin-dosis for at opnå den ønskede kliniske virkning. Der bør tages højde for mirabegrons potentielle hæmning af P-gp, når mirabegron kombineres med følsomme P-gp-substrater som f.eks. dabigatran.

Andre interaktioner

Der er ikke observeret klinisk relevante interaktioner ved samtidig administration af mirabegron og terapeutiske doser af solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin eller kombineret ethinylestradiol- og levonorgestrelholdig oral kontraception. Dosisjustering er ikke nødvendig.

Øget mirabegron-eksponering som følge af interaktioner med andre lægemidler kan være associeret med øget hjertefrekvens.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Mirabegron granulat til oral depotsuspension frarådes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af mirabegron til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Betmiga granulat til oral depotsuspension frarådes under graviditet.

Amning

Mirabegron udskilles i mælk hos gnavere og forventes derfor at ville forekomme i human mælk (se pkt. 5.3). Der er ikke udført studier med henblik på vurdering af mirabegrons virkning på mælkeproduktionen hos mennesker, dets forekomst i human mælk eller dets påvirkning af det ammede barn.

Betmiga granulat til oral depotsuspension må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Fertiliteten hos dyr blev ikke påvirket af behandling med mirabegron (se pkt. 5.3). Mirabegrons virkning på human fertilitet er ikke klarlagt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Betmiga granulat til oral depotsuspension påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af mirabegron tabletter blev evalueret hos 8 433 voksne patienter med OAB, hvoraf 5 648 fik mindst én dosis mirabegron i det kliniske fase 2/3-program, og 622 patienter fik mirabegron i mindst 1 år (365 dage). I de tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier gennemførte 88 % af patienterne behandlingen med dette lægemiddel, og behandlingen blev seponeret hos 4 % af patienterne som følge af bivirkninger. De fleste bivirkninger var af let til moderat sværhedsgrad.

De mest almindelige bivirkninger indberettet for voksne patienter behandlet med mirabegron 50 mg under de tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier, er takykardi og urinvejsinfektioner. Hyppigheden af takykardi var 1,2 % hos patienter, som fik mirabegron 50 mg. Takykardi førte til seponering for 0,1 % af de patienter, der fik mirabegron 50 mg. Hyppigheden af urinvejsinfektioner var 2,9 % hos patienter, som fik mirabegron 50 mg. Urinvejsinfektioner førte ikke til seponering for nogen af de patienter, der fik mirabegron 50 mg. Alvorlige bivirkninger omfattede atrieflimren (0,2 %).

Bivirkninger observeret under det aktivt kontrollerede (muskarin antagonist) 1-årige (langtids-) studie svarede i type og sværhedsgrad til dem, der blev observeret i de tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier.

Skematisk oversigt over bivirkninger

Nedenstående tabel omfatter bivirkningerne observeret med mirabegron hos voksne med OAB i de tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier.

Bivirkningers hyppighed er defineret som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorsgrad.

MedDRA Systemorgan-klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion	Vaginal infektion Cystitis			
Psykiske forstyrrelser					Insomni* Konfusion*
Nervesystemet	Hovedpine* Svimmelhed*				
Øjne			Øjenlågsødem		
Hjerte	Takykardi	Palpitation Atrieflimren			
Vaskulære sygdomme				Hypertensiv krise*	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme* Obstipation* Diarré*	Dyspepsi Gastritis	Læbeødem		
Lever og galdeveje		Øget GGT Øget ASAT Øget ALAT			
Hud og subkutane væv		Urticaria Udslæt Makuløst udslæt Papuløst udslæt Pruritus	Leukocytoklastisk vasculitis Purpura Angioødem*		
Knogler, led, muskler og bindevæv		Hævede led			
Nyrer og urinveje			Urinretention*		
Det reproduktive system og mammae		Vulvovaginal pruritus			
Undersøgelser		Øget blodtryk			

*observeret efter markedsføring

Pædiatrisk population

Sikkerheden af mirabegron oral suspension og tabletter blev evalueret hos 86 pædiatriske patienter i alderen 3 år til under 18 år med NDO i et 52 ugers åbent, *baseline*-kontrolleret, dosistitrerings-multicenterstudie. De mest almindeligt rapporterede bivirkninger, som blev observeret i den pædiatriske population, var urinvejsinfektion, obstipation og kvalme.

Der blev ikke rapporteret nogen alvorlige bivirkninger hos de pædiatriske patienter med NDO.

Samlet set er sikkerhedsprofilen hos børn og unge den samme som observeret hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Mirabegron er blevet administreret til raske voksne frivillige i enkeltdoser på op til 400 mg. Ved denne dosis omfattede de indberettede bivirkninger palpitationer (1 ud af 6 forsøgspersoner) og øget hjerterefrekvens på mere end 100 slag pr. minut (3 ud af 6 forsøgspersoner). Ved administration af flere doser mirabegron på op til 300 mg dagligt i 10 dage til raske voksne frivillige blev der påvist øget hjerterefrekvens og systolisk blodtryk.

Behandling af overdosering bør være symptomatisk og støttende. I tilfælde af overdosering anbefales monitorering af hjerterefrekvens, blodtryk og EKG.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Urologica, midler mod hyppig uriner og inkontinens,
ATC-kode: G04BD12

Virkningsmekanisme

Mirabegron er en potent og selektiv beta 3-adrenoceptoragonist. Mirabegron resulterede i relaksation af den glatte blæremuskulatur i isoleret rotteevæv og humant væv, øgede koncentrationerne af cyklisk adenosinmonophosphat (cAMP) i rotteblærevæv og udviste en blærelaxerende virkning i rotteurinblærefunktionsmodeller. Mirabegron øgede den gennemsnitligt udtømte mængde pr. vandladning og reducerede hyppigheden af ikke-tømmende kontraktioner uden at påvirke tømningstrykket eller resturinmængden i rottemodeller af blæreoveraktivitet. I en abemodell reducerede mirabegron tømningshyppigheden. Disse resultater indikerer, at mirabegron forbedrer urinakkumuleringsfunktionen ved at stimulere beta 3-adrenoceptorer i blæren.

I fyldningsfasen, hvor der akkumuleres urin i blæren, dominerer den sympatiske nervestimulering. Der frigives noradrenalin fra nerveenderne, hvilket hovedsagelig resulterer i beta-adrenoceptor-aktivering i blæremuskulaturen og dermed relaksation af den glatte blæremuskulatur. I urintømningsfasen styres blæren hovedsagelig af det parasympatiske nervesystem. Acetylcholin, som frigives fra nerveender i pelvis, stimulerer cholinerge M2- og M3-receptorer, hvilket inducerer blærekontraktion. Aktiveringen af M2's pathway hæmmer også beta 3-adrenoceptor-induceret stigning i cAMP. Beta 3-adrenoceptor-stimulering burde derfor ikke forstyrre tømningprocessen. Dette blev bekræftet hos rotter med partiel ureterobstruktion, hvor mirabegron reducerede hyppigheden af ikke-tømmende kontraktioner uden at påvirke den udtømte mængde pr. vandladning, tømningstrykket eller resturinmængden.

Farmakodynamisk virkning

Urodynamik

Mirabegron i doser på 50 mg og 100 mg én gang dagligt i 12 uger hos mænd med nedre urinvejssymptomer (LUTS) og blæreudgangsobstruktion (BOO) udviste ingen virkning på cystometriparametre og var sikkert og veltolereret. Mirabegrons virkning på den maksimale flowhastighed og detrusortrykket ved den maksimale flowhastighed blev vurderet i dette urodynamiske studie, som omfattede 200 mandlige patienter med LUTS og BOO. Administration af

mirabegron i doser på 50 mg og 100 mg én gang dagligt i 12 uger havde ingen negativ virkning på den maksimale flowhastighed eller detrusortrykket ved den maksimale flowhastighed. I dette studie med deltagelse af mandlige patienter med LUTS/BOO var den justerede gennemsnitlige ændring fra *baseline* til behandlingsafslutning (SE) i restmængden efter tømning (ml) 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) for placebo-, mirabegron 50 mg- og mirabegron 100 mg-behandlingsgrupperne.

Virkning på QT-intervallet

Mirabegron i doser på 50 mg eller 100 mg havde ingen virkning på QT-intervallet individuelt korigeret for hjertefrekvens (QTcI-intervallet) – hverken ved evaluering baseret på køn eller for den samlede gruppe.

Et grundigt QT (TQT)-studie (n = 164 raske mandlige og n = 153 raske kvindelige frivillige med en gennemsnitsalder på 33 år) evaluerede virkningen af gentaget oral dosering af mirabegron i den indicerede dosis (50 mg én gang dagligt) og to supratherapeutiske doser (100 og 200 mg én gang dagligt) på QTcI-intervallet. Eksponeringen for de supratherapeutiske doser udgør henholdsvis ca. 2,6 og 6,5 gange eksponeringen for den terapeutiske dosis. 400 mg moxifloxacin som enkeltdosis blev anvendt som positiv kontrol. Hvert dosisniveau af mirabegron og moxifloxacin blev evalueret i separate behandlingsarme, som begge omfattede placebokontrol (parallelt overkrydsningsdesign). For mænd såvel som kvinder, som fik administreret mirabegron 50 mg og 100 mg, oversteg den øvre grænse for det ensidede 95 % konfidensinterval ikke 10 msek. på noget tidspunkt for den største tidsmatchede gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i QTcI-intervallet. Hos kvinder, som fik administreret mirabegron 50 mg, var den gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i QTcI-intervallet 3,67 msek. 5 timer efter dosering (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 5,72 msek.). Hos mænd var forskellen 2,89 msek. (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 4,90 msek.). Ved en mirabegron-dosis på 200 mg oversteg QTcI-intervallet ikke 10 msek. på noget tidspunkt hos mænd, hvorimod den øvre grænse for det ensidede 95 % konfidensinterval hos kvinder oversteg 10 msek. mellem 0,5 og 6 timer, med en maksimal forskel i forhold til placebo ved 5 timer, hvor den gennemsnitlige virkning var 10,42 msek. (den øvre grænse for det ensidede 95 % KI var 13,44 msek.). Resultaterne for QTcF og QTcIf var i overensstemmelse med dem for QTcI.

I dette TQT-studie øgede mirabegron hjertefrekvensen ifølge EKG dosisafhængigt i hele det undersøgte 50 mg til 200 mg-dosisinterval. Den maksimale gennemsnitlige forskel i forhold til placebo i hjertefrekvens lå fra 6,7 slag pr. minut med mirabegron 50 mg op til 17,3 slag pr. minut med mirabegron 200 mg hos raske forsøgspersoner.

Virkning på hjertefrekvensen og blodtrykket hos voksne patienter med OAB

Hos OAB-patienter (gennemsnitsalder 59 år) i tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier, som fik mirabegron 50 mg én gang dagligt, blev der på tværs af de tre studier observeret en øget gennemsnitlig forskel i forhold til placebo på ca. 1 slag pr. minut for hjertefrekvensen og ca. 1 mm Hg eller derunder for det systoliske blodtryk/diastoliske blodtryk (SBP/DBP). Ændringer i hjertefrekvens og blodtryk er reversible efter seponering af behandlingen.

Virkning på blodtrykket hos pædiatriske patienter med NDO

Mirabegron kan øge blodtrykket hos pædiatriske patienter. Stigningerne i blodtrykket kan være større hos børn (i alderen 3 år til under 12 år) end hos unge (i alderen 12 år til under 18 år). Blodtrykket bør måles ved *baseline* og regelmæssigt under behandling med mirabegron.

Virkning på det intraokulære tryk (IOP)

Mirabegron 100 mg én gang dagligt øgede ikke IOP hos raske voksne forsøgspersoner i løbet af 56 dages behandling. I et fase 1-studie, som vurderede mirabegrons virkning på IOP ved anvendelse af Goldmann-applanationstonometri hos 310 raske forsøgspersoner, var en dosis mirabegron 100 mg non-inferiør i forhold til placebo for det primære endepunkt, som var behandlingsforskellen i gennemsnitlig ændring fra *baseline* frem til dag 56 i det gennemsnitlige IOP

hos forsøgspersonerne; den øvre grænse for det tosidede 95 % KI for behandlingsforskellen mellem mirabegron 100 mg og placebo var 0,3 mm Hg.

Klinisk virkning og sikkerhed

Overaktiv blære hos voksne patienter

Mirabegrons virkning blev evalueret i tre 12-ugers randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier til behandling af overaktiv blære med symptomer på imperiøs vandladning og hyppighed med eller uden inkontinens. Studiet inkluderede kvindelige (72 %) og mandlige (28 %) patienter med en gennemsnitsalder på 59 år (interval 18-95 år). Studiepopulationen bestod af ca. 48 % patienter, som var naive over for antimuskarin-behandling, og ca. 52 % patienter, som tidligere var blevet behandlet med antimuskarine lægemidler. I ét studie fik 495 patienter en aktiv kontrol (tolterodin-depotformulering).

De co-primære virkningsendepunkter var (1) ændring fra *baseline* til behandlingsafslutning i gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer og (2) ændring fra *baseline* til behandlingsafslutning i gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer baseret på en 3-dages vandladningsdagbog. Mirabegron resulterede i statistisk signifikant større forbedringer end placebo for både co-primære endepunkter og sekundære endepunkter (se tabel 3 og 4).

Tabel 3: Co-primære og udvalgte sekundære virkningsendepunkter ved behandlingsafslutning for poolede studier hos voksne

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (co-primært)		
n	878	862
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	2,73	2,71
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-1,10	-1,49
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-værdi	--	< 0,001‡
Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) (co-primært)		
n	1 328	1 324
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	11,58	11,70
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-1,20	-1,75
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-værdi	--	< 0,001‡
Gennemsnitlig udtømt mængde (ml) pr. vandladning (FAS) (sekundært)		
n	1 328	1 322
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	159,2	159,0
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	9,4	21,4
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-værdi	--	< 0,001‡
Gennemsnitlig grad af imperiøs vandladning (FAS) (sekundært)		
n	1 325	1 323
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	2,39	2,42
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,15	-0,26
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-værdi	--	< 0,001‡

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gennemsnitligt antal urge-inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (sekundært)		
n	858	834
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	2,42	2,42
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,98	-1,38
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-værdi	--	< 0,001‡
Gennemsnitligt antal episoder med imperiøs vandladning af grad 3 eller 4 pr. 24 timer (FAS) (sekundært)		
n	1 324	1 320
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	5,61	5,80
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-1,29	-1,93
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-værdi	--	< 0,001‡
Tilfredshed med behandlingen – visuel analog skala (FAS) (sekundært)		
n	1 195	1 189
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	4,87	4,82
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	1,25	2,01
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo* (95 % KI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-værdi	--	< 0,001†

De poolede studier bestod af studierne 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

* Mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*, køn og studie.

† Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet uden multiplicitetsjustering.

‡ Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblindt studielægemiddel, og som havde en vandladningsmåling i *baseline*-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter *baseline*-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i *baseline*-dagbogen.

KI: Konfidensinterval

Tabel 4: Co-primære og udvalgte sekundære virkningsendepunkter ved behandlingsafslutning for studierne 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
Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (co-primært)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
95 % konfidensinterval	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-værdi	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS) (co-primært)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Gennemsnitlig baseline	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Gennemsnitlig forskkel i forhold til placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95 % konfidensinterval	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-værdi	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Gennemsnitlig udtømt mængde (ml) pr. vandladning (FAS) (sekundært)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Gennemsnitlig baseline	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Gennemsnitlig forskkel i forhold til placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 % konfidensinterval	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-værdi	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Gennemsnitlig grad af imperiøs vandladning (FAS) (sekundært)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Gennemsnitlig baseline	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Gennemsnitlig forskkel i forhold til placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 % konfidensinterval	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-værdi	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Gennemsnitligt antal urge-inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I) (sekundært)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Gennemsnitlig baseline	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Gennemsnitlig ændring fra baseline*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Gennemsnitlig forskkel i forhold til placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 % konfidensinterval	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-værdi	--	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
Gennemsnitligt antal episoder med imperiøs vandladning af grad 3 eller 4 pr. 24 timer (FAS) (sekundært)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 % konfidensinterval	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-værdi	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Tilfredshed med behandlingen – visuel analog skala (FAS) (sekundært)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 % konfidensinterval	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-værdi	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*, køn og geografisk region.

† Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet uden multiplicitetsjustering.

‡ Statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

§ Ikke statistisk signifikant overlegent sammenlignet med placebo ved 0,05-niveauet med multiplicitetsjustering.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblindt studielægemiddel, og som havde en vandladningsmåling i *baseline*-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter *baseline*-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i *baseline*-dagbogen.

Mirabegron 50 mg én gang dagligt var effektivt på tidspunktet for første måling i uge 4, og virkningen blev opretholdt i hele 12-ugers behandlingsperioden. Et randomiseret aktivt kontrolleret langtidsstudie påviste, at virkningen blev opretholdt under hele forløbet af en 1-års behandlingsperiode.

Subjektiv forbedring i målinger af helbredsrelateret livskvalitet

I de tre 12-ugers dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-studier resulterede behandling af symptomerne på OAB med mirabegron én gang dagligt i en statistisk signifikant forbedring i forhold til placebo for følgende mål for helbredsrelateret livskvalitet: tilfredshed med behandlingen og symptomgener.

Virkning hos patienter med eller uden tidligere antimuskarin OAB-behandling

Der blev påvist virkning hos patienter med og uden tidligere antimuskarin OAB-behandling.

Mirabegron udviste desuden virkning hos patienter, der tidligere havde fået seponeret antimuskarin OAB-behandling som følge af utilstrækkelig virkning (se tabel 5).

Tabel 5: Co-primære virkningsendepunkter for voksne patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling					
Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Gennemsnitlig forskul i forhold til placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95 % konfidensinterval	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Gennemsnitlig forskul i forhold til placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95 % konfidensinterval	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Patienter med tidligere antimuskarin OAB-behandling, hvis behandling blev seponeret som følge af utilstrækkelig virkning					
Gennemsnitligt antal inkontinensepisoder pr. 24 timer (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Gennemsnitlig forskul i forhold til placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95 % konfidensinterval	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Gennemsnitligt antal vandladninger pr. 24 timer (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Gennemsnitlig <i>baseline</i>	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99

Parameter	Poolede studier (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> *	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Gennemsnitlig forskel i forhold til placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95 % konfidensinterval	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

De poolede studier bestod af studierne 046 (Europa/Australien), 047 (Nordamerika [NA]) og 074 (Europa/NA).

* Mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*, køn, studie, undergruppe og undergruppe baseret på behandlingsinteraktion for de poolede studier og mindste kvadraters gennemsnit justeret for *baseline*, køn, geografisk region, undergruppe og undergruppe baseret på behandlingsinteraktion for studie 046.

FAS: Fuldt analysesæt, alle randomiserede patienter, som tog mindst 1 dosis dobbeltblindt studielægemiddel, og som havde en vandladningsmåling i *baseline*-dagbogen og mindst 1 dagbog med en vandladningsmåling fra efter *baseline*-besøget.

FAS-I: Undergruppe af FAS, som også havde mindst 1 inkontinensepisode i *baseline*-dagbogen.

Neurogen detrusoroveraktivitet hos pædiatriske patienter

Virkningen af mirabegron oral suspension og tabletter blev vurderet i et 52 ugers åbent, *baseline*-kontrolleret, dosistitrerings-multicenterstudie til behandling af NDO hos pædiatriske patienter. Patienterne havde en NDO-diagnose med ufrivillige detrusorkontraktioner med en stigning i detrusortryk, der var større end 15 cm H₂O og udførte ren intermitterende kateterisering (RIK). Patienter ≥ 35 kg fik tabletter, og patienter < 35 kg (eller ≥ 35 kg, men ikke i stand til at tage tabletter) fik oral suspension. Mirabegron blev administreret oralt til alle patienter én gang dagligt sammen med mad. Startdosis (PED25) var en 25 mg tablet eller mellem 3-6 ml oral suspension (afhængigt af patientens vægt). Denne dosis blev optitreret til PED50, en 50 mg tablet eller mellem 6-11 ml oral suspension (afhængig af patientens kropsvægt). Dosistitreringsperioden var maksimalt 8 uger efterfulgt af en dosisvedligeholdelsesperiode på mindst 52 uger.

I alt 86 patienter i alderen 3 år til under 18 år fik mirabegron. Ud af disse fuldførte 71 patienter behandlingen til og med uge 24, og 70 fuldførte 52 ugers behandling. I alt 68 patienter havde valide urodynamiske målinger til vurdering af virkningen. Studiepopulationen omfattede 39 (45,3 %) mænd og 47 (54,7 %) kvinder. Den optimerede vedligeholdelsesdosis i denne studiepopulation omfattede 94 % patienter på maksimal dosis og 6 % patienter på startdosis.

De mest almindelige (hos flere end 10 % af alle patienter) underliggende medicinske tilstande, som var relateret til NDO hos børn og unge, der var inkluderet i studiet, var medfødt anomali i centralnervesystemet (henholdsvis 54,5 % og 48,4 %), meningomyelocele (henholdsvis 27,3 % og 19,4 %) og rygmarvsbræk (henholdsvis 10,9 % og 12,9 %). Hos unge havde 12,9 % en rygmarvsskade.

Det primære virkningsendepunkt var ændring fra *baseline* i maksimal cystometrisk kapacitet (MCC) efter 24 ugers behandling med mirabegron. Der blev observeret forbedringer i MCC i alle patientgrupper (se tabel 6).

Tabel 6: Primært virkningsendepunkt hos pædiatriske patienter med NDO

Parameter	Børn i alderen 3 år til < 12 år (N = 43)* Middel (SD)	Unge i alderen 12 år til < 18 år (N = 25)* Middel (SD)
Maksimal cystometrisk kapacitet (ml)		
<i>Baseline</i>	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Uge 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Ændring fra <i>baseline</i>	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95 % konfidensinterval	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N er det antal patienter, som tog mindst én dosis og fik valide værdier for MCC ved *baseline* og uge 24.

De sekundære virkningsendepunkter var ændring fra *baseline* i blærekompilans, antal af overaktive detrusorkontraktioner, detrusortryk ved afslutningen af blærefyldning, blærevolumen før første detrusorkontraktion, maksimal kateteriseret urinvolumen pr. dag og antallet af episoder med lækage pr. dag efter 24 ugers behandling med mirabegron (se tabel 7).

Tabel 7: Sekundære virkningsendepunkter hos pædiatriske patienter med NDO

Parameter	Børn i alderen 3 år til < 12 år (N = 43)* Middel (SD)	Unge i alderen 12 år til < 18 år (N = 25)* Middel (SD)
Blærekompilans (ml/cm H₂O)†		
<i>Baseline</i>	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Uge 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Ændring fra <i>baseline</i>	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 % konfidensinterval	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Antal overaktive detrusorkontraktioner (> 15 cm H₂O)†		
<i>Baseline</i>	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Uge 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Ændring fra <i>baseline</i>	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 % konfidensinterval	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detrusortryk (cm H₂O) ved afslutningen af blærefyldning†		
<i>Baseline</i>	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Uge 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Ændring fra <i>baseline</i>	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 % konfidensinterval	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Blærevolumen før første detrusorkontraktion (> 15 cm H₂O)†		
<i>Baseline</i>	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Uge 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Ændring fra <i>baseline</i>	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 % konfidensinterval	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maksimal kateteriseret urinvolumen pr. dag (ml)†		
<i>Baseline</i>	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Uge 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Ændring fra <i>baseline</i>	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 % konfidensinterval	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Antal episoder med lækage pr. dag†		
<i>Baseline</i>	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Uge 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Ændring fra <i>baseline</i>	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)

Parameter	Børn i alderen 3 år til < 12 år (N = 43)* Middel (SD)	Unge i alderen 12 år til < 18 år (N = 25)* Middel (SD)
Blærekomplians (ml/cm H₂O)†		
95 % konfidensinterval	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N er det antal patienter, som tog mindst én dosis og fik valide værdier for MCC ved *baseline* og uge 24.

† Antallet af patienter (børn/unge) med tilgængelige data for både *baseline* og uge 24; blærekomplians: n = 33/21; antal overaktive detrusorkontraktioner: n = 36/22; detrusortryk ved afslutningen af blærefyldning: n = 36/22; blærevolumen før første detrusorkontraktion: n = 38/24; maksimal kateteriseret urinvolumen pr. dag: n = 41/23; antal episoder med lækage pr. dag: n = 26/21.

Patient- eller klinikerrapporterede spørgeskema-endepunkter inkluderede acceptabilitet, ændring fra *baseline* i *Pediatric Incontinence Questionnaire* (PIN-Q), ændring fra *baseline* i *Patient Global Impression of Severity Scale* (PGI-S) og *Clinician Global Impression of Change* (CGI-C) (se tabel 8).

Tabel 8: Patient- eller klinikerrapporterede spørgeskema-endepunkter hos pædiatriske patienter med NDO

Parameter	Børn i alderen 3 år til < 12 år (N = 43)* Middel (SD)	Unge i alderen 12 år til < 18 år (N = 25)* Middel (SD)
Score for <i>Pediatric Incontinence Questionnaire</i> (PIN-Q)†		
<i>Baseline</i>	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Uge 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Ændring fra <i>baseline</i>	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95 % konfidensinterval	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Samlet score for <i>Patient Global Impression of Severity Scale</i> (PGI-S)†		
<i>Baseline</i>	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Uge 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Ændring fra <i>baseline</i>	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95 % konfidensinterval	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Samlet <i>Clinician Global Impression of Change</i> (CGI-C) ved uge 24, N (%)†		
Rigtig meget forbedret	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Meget forbedret	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Minimalt forbedret	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Ingen ændring	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Minimalt værre	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Meget værre	0	0
Rigtig meget værre	0	0

* N er det antal patienter, som tog mindst én dosis og fik valide værdier for MCC ved *baseline* og uge 24.

† Antallet af patienter (børn/unge) med tilgængelige data for både *baseline* og uge 24. PIN-Q-score: n = 24/21, samlet PGI-S-score: n = 25/22; samlet CGI-C ved uge 24: n = 41/24.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Betmiga granulat til oral depotsuspension i alle undergrupper af den pædiatriske population ved "Behandling af idiopatisk overaktiv blære" (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Tabletter

Voksne

Efter oral administration af mirabegron hos raske voksne frivillige absorberes mirabegron til opnåelse af maksimale plasmakoncentrationer (C_{\max}) i løbet af mellem 3 og 4 timer. Den absolutte biotilgængelighed steg fra 29 % ved en dosis på 25 mg til 35 % ved en dosis på 50 mg. De gennemsnitlige C_{\max} - og AUC-værdier steg mere end dosisproportionalt i dosisintervallet. I den samlede voksne population af mænd og kvinder øgede en fordobling af dosis fra 50 mg til 100 mg mirabegron C_{\max} og AUC_{tau} med en faktor på henholdsvis ca. 2,9 og 2,6, mens en firedobling af dosis fra 50 mg til 200 mg mirabegron øgede C_{\max} og AUC_{tau} med en faktor på ca. 8,4 og 6,5. *Steady state*-koncentrationer opnås inden for 7 dage med dosering af mirabegron én gang dagligt. Efter administration én gang dagligt er plasmaeksposeringen for mirabegron ved *steady state* ca. dobbelt så høj som efter en enkeltdosis.

Tabletter eller granulat til oral suspension

Pædiatrisk population

Det mediane T_{\max} for mirabegron efter oral administration af en enkelt dosis mirabegron oral suspension eller tabletter hos patienter, der havde indtaget mad, var 4-5 timer. En farmakokinetisk populationsanalyse forudsagde, at median T_{\max} for mirabegron oral suspension eller tabletter ved *steady state* var 3-4 timer.

Biotilgængeligheden af den orale suspensionsformulering er lavere end for tabletten. Forholdet mellem populationens middeleksposering (AUC_{tau}) for den orale suspension og for tabletten er ca. 45 %.

Virkningen af mad på absorption

Tabletter

Voksne

Administration af en 50 mg tablet samtidig med et måltid med højt fedtindhold reducerede mirabegrons C_{\max} og AUC med henholdsvis 45 % og 17 %. Et måltid med lavt fedtindhold reducerede mirabegrons C_{\max} og AUC med henholdsvis 75 % og 51 %. I fase 3-studierne med voksne blev mirabegron administreret med eller uden mad og udviste både sikkerhed og virkning. Mirabegron kan derfor tages med eller uden mad i den anbefalede dosis.

Tabletter eller granulat til oral suspension

Pædiatrisk population

Den farmakokinetiske populationsmodel forudsagde, at de patienter, der fik mirabegron efter at have indtaget mad, ville have 44,7 % *steady state* AUC_{tau} i forhold til en tilsvarende dosis administreret under faste. Denne værdi er i overensstemmelse med AUC_{inf}-resultaterne, som ses i studierne af virkningen af mirabegron ved enkeltdosis og mad. I det pædiatriske fase 3-studie blev mirabegron administreret sammen med mad og udviste både sikkerhed og virkning. Doseringsanbefalingerne er

baseret på den forventede eksponering efter indtagelse af mad. Derfor skal mirabegron hos pædiatriske patienter tages sammen med mad i den anbefalede dosis.

Fordeling

Tabletter

Voksne

Mirabegron distribueres i udstrakt grad. Distributionsvolumenet ved *steady state* (V_{ss}) er ca. 1 670 l. Mirabegron bindes (ca. 71 %) til humane plasmaproteiner og udviser moderat affinitet for albumin og alfa-1-syre glycoprotein. Mirabegron distribueres til erythrocytterne. *In vitro*-erythrocyt-koncentrationerne af ^{14}C -mirabegron var ca. dobbelt så høje som i plasma.

Tabletter eller granulat til oral suspension

Pædiatrisk population

Distributionssvolumenet for mirabegron var relativt stort og blev øget ved stigende kropsvægt i overensstemmelse med allometriske principper på baggrund af farmakokinetisk populationsanalyse. Alder, køn og patientpopulation havde ingen indflydelse på distributionsvolumen, når der tages højde for potentielle forskelle i kropsvægt.

Biotransformation

Mirabegron metaboliseres via flere pathways, som involverer dealkylering, oxidation, (direkte) glucuronidering og amidhydrolyse. Mirabegron er den væsentligste cirkulerende komponent efter en enkelt dosis af ^{14}C -mirabegron. Der blev observeret to væsentlige metabolitter i humant plasma fra voksne; begge er fase 2-glucuronider, som udgør 16 % og 11 % af den samlede eksponering. Disse metabolitter er ikke farmakologisk aktive.

Ud fra *in vitro*-studier er det usandsynligt, at mirabegron hæmmer metabolismen af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres af følgende cytochrom P450-enzym: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2E1, eftersom mirabegron ikke hæmmede aktiviteten af disse enzymer ved klinisk relevante koncentrationer. Mirabegron inducerede hverken CYP1A2 eller CYP3A. Mirabegron forventes ikke at forårsage klinisk relevant hæmning af OCT-medieret lægemiddeltransport.

Selvom *in vitro*-studier indikerer, at CYP2D6 og CYP3A4 har en rolle i den oxidative metabolisme af mirabegron, indikerer *in vivo*-resultater, at disse isozym har begrænset betydning i den samlede elimination. *In vitro*- og *ex vivo*-studier har påvist, at der foruden CYP3A4 og CYP2D6 er involvering af butyrylcholinesterase, UGT og muligvis alkoholdehydrogenase (ADH) i metabolismen af mirabegron.

CYP2D6-polymorfisme

Hos raske voksne forsøgspersoner, som har genotypisk ringe metabolisme af CYP2D6-substrater (anvendt som surrogat for CYP2D6-hæmning), var de gennemsnitlige C_{max} - og AUC_{inf} -værdier ved en enkelt dosering af 160 mg af en mirabegronformulering IR 14 % og 19 % højere end hos personer med omfattende metabolisme, hvilket indikerer, at genetisk polymorfisme i CYP2D6 har minimal indflydelse på den gennemsnitlige plasmaeksponering for mirabegron. Interaktion af mirabegron med en kendt CYP2D6-hæmmer forventes ikke og blev ikke undersøgt. Dosisjustering er ikke nødvendig for mirabegron ved administration sammen med CYP2D6-hæmmere eller hos voksne patienter med ringe CYP2D6-metabolisme.

Elimination

Tabletter

Voksne

Kroppens totale plasmaclearance (CL_{tot}) er ca. 57 l/t. Den terminale eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) er ca. 50 timer. Den renale clearance (CL_R) er ca. 13 l/t., hvilket svarer til næsten 25 % af CL_{tot} . Den renale elimination af mirabegron sker primært via aktiv tubulær sekretion sammen med glomerulær filtrering. Urinudskillelsen af uomdannet mirabegron er dosisafhængig og varierer fra ca. 6,0 % efter en daglig dosis på 25 mg til 12,2 % efter en daglig dosis på 100 mg. Efter administration af 160 mg ^{14}C -mirabegron til raske voksne frivillige blev ca. 55 % af det radioaktivt mærkede stof genfundet i urinen og 34 % i fæces. Uomdannet mirabegron udgjorde 45 % af radioaktiviteten i urinen, hvilket indikerede tilstedeværelse af metabolitter. Uomdannet mirabegron udgjorde størstedelen af radioaktiviteten i fæces.

Tabletter eller granulat til oral suspension

Pædiatrisk population

Det var forventet, at clearance for mirabegron ville stige hos patienter med stigende kropsvægt i overensstemmelse med allometriske principper på baggrund af farmakokinetisk populationsanalyse. Det tilsyneladende clearanceparameter blev påvirket signifikant af dosis, formulering og madens virkning på den relative biotilgængelighed. Værdierne for tilsyneladende clearance var meget variable, men generelt ens blandt børn og unge på trods af forskelle i kropsvægt på grund af disse indvirkninger på biotilgængeligheden.

Alder

Tabletter

Voksne

C_{max} og AUC for mirabegron og metabolitter deraf efter flere orale doser hos ældre frivillige (≥ 65 år) svarede til dem hos yngre frivillige (18-45 år).

Tabletter eller granulat til oral suspension

Pædiatrisk population

Hos patienter i alderen 3 år til under 18 år var det ikke forventet, at alder havde nogen indflydelse på de vigtigste farmakokinetiske parametre for mirabegron, når der var taget højde for forskelle i kropsvægt. Modeller, der omfattede alder, gav ingen betydningsfulde forbedringer i den pædiatriske farmakokinetiske populationsmodel, hvilket indikerede, at inklusion af kropsvægt var tilstrækkeligt til at håndtere forskelle i mirabegrons farmakokinetik på grund af alder.

Køn

Tabletter

Voksne

C_{max} og AUC er ca. 40 % til 50 % højere hos kvinder end hos mænd. Kønsforskelle i C_{max} og AUC tilskrives forskelle i kropsvægt og biotilgængelighed.

Tabletter eller granulat til oral suspension

Pædiatrisk population

Køn havde ingen betydningsfuld indflydelse på mirabegrons farmakokinetik i den pædiatriske population fra alderen 3 år til under 18 år.

Race

Mirabegrons farmakokinetik hos voksne er uafhængig af race.

Nedsat nyrefunktion

Efter administration af 100 mg mirabegron som enkeltdosis hos voksne frivillige med let nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 60 til 89 ml/min/1,73 m²) steg de gennemsnitlige C_{max}- og AUC-værdier for mirabegron med 6 % og 31 % i forhold til værdierne for voksne frivillige med normal nyrefunktion. Hos voksne frivillige med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 30 til 59 ml/min/1,73 m²) steg C_{max} og AUC med henholdsvis 23 % og 66 %. Hos voksne frivillige med svært nedsat nyrefunktion (eGFR-MDRD 15 til 29 ml/min/1,73 m²) var de gennemsnitlige C_{max}- og AUC-værdier henholdsvis 92 % og 118 % højere. Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) eller patienter med behov for hæmodialyse.

Nedsat leverfunktion

Efter administration af 100 mg mirabegron som enkeltdosis hos voksne frivillige med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A) steg de gennemsnitlige C_{max}- og AUC-værdier for mirabegron med 9 % og 19 % i forhold til værdierne for voksne frivillige med normal leverfunktion. Hos voksne frivillige med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) var de gennemsnitlige C_{max}- og AUC-værdier henholdsvis 175 % og 65 % højere. Mirabegron er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske studier har identificeret målorganer for toksicitet, som er i overensstemmelse med kliniske observationer. Der blev set forbigående stigninger i leverenzymen og hepatocytforandringer (nekrose og reduktion i glycogenpartikler) hos rotter, og reducerede niveauer af plasmaleptin blev bemærket. Der blev observeret øget hjertefrekvens hos rotter, kaniner, hunde og aber. Genotoksicitets- og karcinogenicitetsstudier har ikke påvist genotoksisk eller karcinogent potentiale *in vivo*.

Mirabegron havde ingen mærkbar virkning på niveauet af gonadotropiner eller steroide kønshormoner. Derudover blev der ikke observeret nogen virkning på fertilitet ved subletale doser (den ækvivalente humane dosis var 19 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD)). De væsentligste fund i embryoføtale udviklingsstudier hos kaniner omfattede misdannelser i hjertet (dilateret aorta, kardiomegali) ved systemiske eksponeringer, der var 36 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD. Der blev desuden observeret misdannelser i lungerne (fraværende accessorisk lungelap) og øget tab efter implantation hos kaninen ved systemiske eksponeringer, som var 14 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD, mens der hos rotten blev bemærket reversibel virkning på ossifikation (bølgede ribben, forsinket ossifikation, reduceret antal ossificerede sternbrae, metacarpi eller metatarsi) ved systemiske eksponeringer, der var 22 gange højere end dem, der blev observeret ved MRHD. Den observerede embryoføtale toksicitet forekom ved doser associeret med maternal toksicitet. Det blev påvist, at de hos kaninen observerede kardiovaskulære misdannelser medieres via aktivering af beta 1-adrenoceptoren.

Den samlede sikkerhedsprofil, som ses hos juvenile rotter, kunne sammenlignes med den, der ses hos voksne dyr. Sikkerhedsstudier med gentagen dosis udført med juvenile rotter påviste ingen virkning på fysisk udvikling eller seksuel modning. Administration af mirabegron fra afvænning til og med seksuel modning havde ingen indvirkning på parringsevne, fertilitet eller embryoføtal udvikling. Administration af mirabegron øgede lipolyse og madindtag hos juvenile rotter.

Farmakokinetiske studier udført med radioaktivt mærket mirabegron har påvist, at modersubstansen og/eller metabolitter deraf udskilles i rottemælk i niveauer, der var ca. 1,7 gange højere end plasmaniveauerne 4 timer efter administration (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumpolystyrenesulfonat
Saltsyre, fortyndet
Xanthangummi
Hypromellose
Mannitol (E421)
Magnesiumstearat
Acesulfamkalium
Methylparahydroxybenzoat (E218)
Ethylparahydroxybenzoat (E214)
Simeticon
Silica, kolloid vandfri

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet flaske

3 år

Efter rekonstitution

Opbevar rekonstitueret suspension ved temperaturer under 25 °C i op til 28 dage efter den dato suspensionen blev tilberedt. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Flasken opbevares i den uåbnede pose for at beskytte mod fugt indtil rekonstitution.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Der findes to pakningsstørrelser af Betmiga granulat til oral depotsuspension, og begge leveres som flere dele til rekonstitution. Den ene pakningsstørrelse indeholder:

- I æsken: pose, 5 ml oral sprøjte, adapter og indlægsseddel

- I posen: målebæger, ravfarvet polyethylenterephthalat (PET)-flaske (118 ml) med polypropylen (PP)-skruelåg og tørremiddel

Den anden pakningsstørrelse indeholder:

- I æsken: pose, 5 ml oral sprøjte, adapter og indlægsseddel
- I posen: ravfarvet polyethylenterephthalat (PET)-flaske (118 ml) med polypropylen (PP)-skruelåg og tørremiddel

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Målebægeret har en graduering på 10 ml (maks. 60 ml), og den orale sprøjte har en graduering på 0,1 ml og 0,5 ml (maks. 5 ml).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den orale sprøjte og adapteren opbevares et rent og tørt sted og beskyttes mod sollys og varme.

Brug målebægeret (hvis det medfølger) til at rekonstituere granulatet inden administration (se nedenfor for anvisninger til rekonstitution). Efter rekonstitution med 100 ml vand er den orale suspension en lysebrunlig gul suspension.

Når granulatet er blevet rekonstitueret, rystes flasken kraftigt i 1 minut før hver anvendelse. Den orale sprøjte, som følger med Betmiga granulat til oral depotsuspension skal anvendes sammen med adapteren til at afmåle og administrere den korrekte dosis.

Anvisninger til rekonstitution

1. Åbn æsken, og tag posen, sprøjten og adapteren ud. Opbevar flasken i den uåbnede pose, indtil tidspunktet for rekonstitution.
2. Når du er klar til at udføre rekonstitutionen, skal du åbne posen og tage flasken og målebægeret ud.
3. Kassér den tomme pose og tørremidlet. Tørremidlet må ikke sluges.
4. Bank flere gange på toppen af den lukkede flaske for at løsne granulatet.
5. Placér flasken på en plan overflade, og tag låget af.
6. Afmål i alt 100 ml vand, og hæld det i flasken. Hvis der medfølger et målebæger, skal målebægeret bruges til først at afmåle 50 ml vand, som hældes i flasken. Brug igen målebægeret til at afmåle yderligere 50 ml vand, og hæld det i flasken.
7. Sæt låget på flasken igen. Ryst straks kraftigt i 1 minut, og lad det derefter stå i 10 til 30 minutter. Ryst derpå igen kraftigt i 1 minut.
8. Notér 28 dage fra datoen for rekonstitution på flaskens etiket.
9. Placér flasken på en plan overflade, og tag låget af.
10. Tryk adapteren fast i flaskens hals.
11. Sørg for, at adapterens top flugter med flaskehalsens top. Adapteren skal blive siddende i flaskens hals, indtil holdbarhedsperioden på 28 dage er slut.
12. Sæt låget på flasken igen.

Rengøring af den orale sprøjte

Efter anvendelse rengøres den orale sprøjte med varmt vand.

Den orale sprøjte kan anvendes i hele holdbarhedsperioden på 28 dage efter første åbning (se pkt. 6.3).

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Kassér eventuelt ubrugt lægemiddel 28 dage efter rekonstitution.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. december 2012
Dato for seneste fornyelse: 18. september 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BLISTERE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter
mirabegron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 25 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletten synkes hel. Må ikke knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

betmiga 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE TIL BLISTERE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 50 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Tabletten synkes hel. Må ikke knuses.
Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

betmiga 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter
mirabegron

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betmiga 8 mg/ml granulat til oral depotsuspension
mirabegron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én flaske indeholder 830 mg mirabegron.
Efter rekonstitution indeholder én flaske 105 ml oral suspension. Hver ml oral suspension indeholder 8 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder (E214) og (E218).
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral depotsuspension
1 flaske indeholder 8,3 g granulat.
1 flaske og et målebæger i en pose, 5 ml oral sprøjte, 1 adapter.
105 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse efter rekonstitution med 100 ml vand.
Rystes kraftigt i 1 minut inden hver anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

Den rekonstituerede suspension opbevares ved temperaturer under 25 °C i op til 28 dage efter rekonstitution. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar flasken i den uåbnede pose for at beskytte mod fugt, indtil tidspunktet for rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kassér ubrugt lægemiddel efter 28 dage.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENERAL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

betmiga 8 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

POSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Betmiga 8 mg/ml granulat til oral depotsuspension
mirabegron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral depotsuspension
1 flaske
105 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet må ikke sluges.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar flasken i den uåbnede pose, indtil tidspunktet for rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENERAL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Betmiga 8 mg/ml granulat til oral depotsuspension
mirabegron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Én flaske indeholder 830 mg mirabegron.
Efter rekonstitution indeholder én flaske 105 ml oral suspension. Hver ml oral suspension indeholder 8 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder ethylparahydroxybenzoat (E214) og methylparahydroxybenzoat (E218).
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral depotsuspension.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til oral anvendelse efter rekonstitution med 100 ml vand.
Rystes kraftigt i 1 minut inden hver anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Den rekonstituerede suspension opbevares ved temperaturer under 25 °C i op til 28 dage efter rekonstitution. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Kasseres efter: _____

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevar flasken i den uåbnede pose for at beskytte mod fugt, indtil tidspunktet for rekonstitution.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kassér ubrugt lægemiddel efter 28 dage.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENERAL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Betmiga 25 mg depottabletter
Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Betmiga
3. Sådan skal du tage Betmiga
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Betmiga indeholder det aktive stof mirabegron. Det virker afslappende på blæremuskulaturen (er en såkaldt beta 3-adrenoceptoragonist), som nedsætter aktiviteten i en overaktiv blære og behandler de dermed forbundne symptomer og reducerer neurogen detrusoroveraktivitet.

Betmiga anvendes til at:
behandle symptomerne på en sygdom, der kaldes overaktiv blære hos voksne.

- Disse symptomer omfatter: pludselig vandladningstrang (såkaldt imperiøs vandladning), vandladningstrang oftere end normalt (såkaldt øget vandladningshyppighed), manglende evne til at styre vandladningen (såkaldt urge-inkontinens).
- behandle en sygdom, der kaldes neurogen detrusoroveraktivitet, hos børn i alderen 3 år til under 18 år. Neurogen detrusoroveraktivitet er en sygdom, hvor der forekommer ufrivillige sammentrækninger af blæren, som skyldes en medfødt sygdom eller beskadigelse af de nerver, der styrer blæren. Hvis neurogen detrusoroveraktivitet ikke behandles, kan det beskadige din blære og/eller dine nyrer. Betmiga anvendes til at øge mængden af urin, som din blære kan indeholde, og reducere udsivning af urin.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Betmiga

Tag ikke Betmiga

- hvis du er allergisk over for mirabegron eller et af de øvrige indholdsstoffer i Betmiga (angivet i punkt 6)
- hvis du har meget højt ukontrolleret blodtryk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Betmiga,

- hvis du har problemer med at tømme din blære eller har en svag urinstråle eller hvis du er i behandling med andre lægemidler for overaktiv blære eller neurogen detrusoroveraktivitet såsom antikolinerge lægemidler.
- hvis du har nyre- eller leverproblemer. Din læge kan være nødt til at reducere din dosis eller kan fortælle dig, at du ikke må tage Betmiga, især hvis du tager andre lægemidler, såsom itraconazol, ketoconazol (svampeinfektioner), ritonavir (hiv/aids) eller clarithromycin (bakterielle infektioner). Fortæl din læge, hvilke andre lægemidler du tager.
- hvis du har en EKG (hjerterekurve)-uregelmæssighed kendt som QT-forlængelse, eller hvis du tager lægemidler, der vides at bevirke dette, såsom:
 - o lægemidler, som anvendes mod unormal hjerterytme, såsom quinidin, sotalol, procainamid, ibutilid, flecainid, dofetilid og amiodaron
 - o lægemidler, som anvendes mod høfeber
 - o antipsykotika (lægemidler mod psykisk sygdom), såsom thioridazin, mesoridazin, haloperidol og chlorpromazin
 - o lægemidler, som anvendes mod infektion, såsom pentamidin, moxifloxacin, erythromycin og clarithromycin.

Betmiga kan få dit blodtryk til at stige eller forværre dit blodtryk, hvis du tidligere har haft højt blodtryk. Det anbefales, at din læge kontrollerer dit blodtryk, når du tager dette lægemiddel.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år til behandling af overaktiv blære, da Betmigas sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne aldersgruppe.

Betmiga må ikke anvendes til børn under 3 år til behandling af neurogen detrusoroveraktivitet.

Brug af andre lægemidler sammen med Betmiga

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Betmiga kan påvirke andre lægemidlers virkemåde, og andre lægemidler kan påvirke dette lægemidlets virkemåde.

- Fortæl lægen, hvis du bruger thioridazin (et lægemiddel mod psykisk sygdom), propafenon eller flecainid (lægemidler mod unormal hjerterytme), imipramin eller desipramin (lægemidler mod depression). Lægen kan være nødt til at justere dosis af disse specifikke lægemidler.
- Fortæl lægen, hvis du bruger digoxin (et lægemiddel mod hertesvigt eller unormal hjerterytme). Lægen måler koncentrationen af dette lægemiddel i blodet. Hvis koncentrationen i blodet er uden for det ønskede interval, kan lægen justere digoxin-dosis.
- Fortæl lægen, hvis du bruger dabigatranetexilat (et lægemiddel som anvendes til at mindske risikoen for at få en blodprop i hjernen eller andre steder i kroppen hos patienter, der har en unormal hjerterytme (atrieflimren) med andre risikofaktorer). Lægen kan være nødt til at justere dosis af dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, må du ikke tage Betmiga.

Hvis du ammer, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Det er sandsynligt, at dette lægemiddel udskilles i modermælk. Du og din læge skal beslutte, om du skal tage Betmiga eller amme. Du må ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ingen oplysninger, der tyder på, at dette lægemiddel påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan skal du tage Betmiga

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anvendelse til voksne med overaktiv blære

Den sædvanlige dosis er én 50 mg tablet gennem munden én gang dagligt. Hvis du har nyre- eller leverproblemer, kan lægen være nødt til at reducere din dosis til én 25 mg tablet én gang dagligt. Du skal tage dette lægemiddel med væske og synke tabletten hel. Tabletten må ikke knuses eller tygges. Betmiga kan tages med eller uden mad.

Anvendelse til børn og unge (i alderen 3 år til under 18 år) med neurogen detrusoroveraktivitet

Tag dette lægemiddel gennem munden én gang dagligt. Du skal tage dette lægemiddel med væske og synke tabletten hel. Tabletten må ikke knuses eller tygges. Betmiga skal tages sammen med mad. Lægen vil fortælle dig, hvilken dosis du/dit barn skal tage. Lægen vil beregne den korrekte dosis til en patient afhængigt af hans eller hendes kropsvægt. Du skal følge lægens anvisninger nøje.

Hvis du har taget for meget Betmiga

Hvis du har taget flere tabletter, end du er blevet bedt om at tage, eller hvis en anden er kommet til at tage dine tabletter, skal du straks kontakte din læge, apotekspersonalet eller skadestuen for at få rådgivning.

Symptomer på overdosering kan omfatte kraftig hjertebanken, øget puls eller øget blodtryk.

Hvis du har glemt at tage Betmiga

Hvis du har glemt at tage lægemidlet, skal du tage den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om det. Hvis der er mindre end 6 timer til din næste planlagte dosis, skal du springe den glemte dosis over og fortsætte med at tage lægemidlet på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du har glemt flere doser, skal du fortælle det til din læge og følge de råd, du får.

Hvis du holder op med at tage Betmiga

Stand ikke behandlingen med Betmiga før tid, hvis du ikke straks oplever en virkning. Din blære kan have brug for tilvænningstid. Du skal fortsætte med at tage dine tabletter. Hold ikke op med at tage dem ved bedring af din blæresygdom. Standsning af behandlingen kan resultere i tilbagevenden af symptomer på overaktiv blære eller neurogen detrusoroveraktivitet.

Hold ikke op med at tage Betmiga uden først at tale med lægen, da dine symptomer på overaktiv blære eller neurogen detrusoroveraktivitet kan vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mest alvorlige bivirkninger kan omfatte uregelmæssigt hjerteslag (atrieflimren). Dette er en ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), **men opstår denne bivirkning, skal du straks stoppe med at tage lægemidlet og kontakte lægen med det samme.**

Hvis du oplever hovedpine, især pludselig, migræne-lignende (dunkende) hovedpine, så kontakt din læge. Dette kan være symptom på stærkt forhøjet blodtryk.

Andre bivirkninger omfatter:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Infektion i de urinledende strukturer (urinvejsinfektioner)
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Øget puls (takykardi)
- Kvalme
- Forstoppelse
- Diarré

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Skedeinfektion
- Blæreinfektion (cystitis)
- Du mærker dine hjerteslag (palpitationer)
- Problemer med hjerterytmen (atrieflimren)
- Fordøjelsesproblemer (dyspepsi)
- Maveinfektion (gastritis)
- Kløe, udslæt eller nældefeber (urticaria, udslæt, makuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritus)
- Hævede led
- Kløe i de ydre kvindelige kønsorganer eller skeden (vulvovaginal pruritus)
- Øget blodtryk
- Stigning i niveauerne af leverenzzymer (GGT, ASAT og ALAT)

Sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- Hævet øjenlåg (øjenlåsødem)
- Hævet læbe (læbeødem)
- Betændelse i små blodkar, som hovedsagelig forekommer i huden (leukocytoklastisk vasculitis)
- Små violette pletter på huden (purpura)
- Hævelse af hudens dybere lag forårsaget af væskeophobning, hvilket kan påvirke alle dele af kroppen, herunder ansigt, tunge eller svælg, og kan forårsage åndedrætsbesvær (angioødem)
- Manglende evne til at tømme blæren helt (urinretention)

Meget sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- Svært forhøjet blodtryk (hypertensiv krise)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Søvnløshed
- Forvirring

Betmiga kan forøge din risiko for at ikke at kunne tømme blæren, hvis du har blæreudgangsobstruktion eller tager andre lægemidler til behandling af overaktiv blære. Fortæl straks lægen, hvis du ikke kan tømme din blære.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken eller blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Betmiga indeholder:

- Aktivt stof: mirabegron.
Betmiga 25 mg filmovertrukne depottabletter
Hver tablet indeholder 25 mg mirabegron.
Betmiga 50 mg filmovertrukne depottabletter
Hver tablet indeholder 50 mg mirabegron.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: Macrogoler, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluen, magnesiumstearat
Filmovertræk: Hypromellose, macrogol, jernoxid, gul (E172), jernoxid, rød (E172) (kun 25 mg tablet).

Udseende og pakningsstørrelser

Betmiga 25 mg filmovertrukne depottabletter er ovale, brune filmovertrukne tabletter præget med firmalogo og "325" på samme side.

Betmiga 50 mg filmovertrukne depottabletter er ovale, gule filmovertrukne tabletter præget med firmalogo og "355" på samme side.

Betmiga fås i aluminium/aluminium-blister i æsker med 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 eller 200 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Betmiga 8 mg/ml granulat til oral depotsuspension mirabegron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Betmiga
3. Sådan skal du tage Betmiga
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Betmiga indeholder det aktive stof mirabegron. Det virker afslappende på blæremuskulaturen (en såkaldt beta 3-adrenoceptoragonist), som nedsætter neurogen detrusoroveraktivitet.

Betmiga anvendes til at behandle en sygdom, der kaldes neurogen detrusoroveraktivitet, hos børn i alderen 3 år til under 18 år. Neurogen detrusoroveraktivitet er en sygdom, hvor der forekommer ufrivillige sammentrækninger af blæren, som skyldes en medfødt sygdom eller beskadigelse af de nerver, der styrer blæren. Hvis neurogen detrusoroveraktivitet ikke behandles, kan det beskadige din blære og/eller dine nyrer. Betmiga anvendes til at øge mængden af urin, som din blære kan indeholde, og reducere udsving af urin.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Betmiga

Tag ikke Betmiga

- hvis du er allergisk over for mirabegron eller et af de øvrige indholdsstoffer i Betmiga (angivet i punkt 6)
- hvis du har meget højt ukontrolleret blodtryk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Betmiga,

- hvis du har problemer med at tømme din blære eller har en svag urinstråle, eller hvis du er i behandling med andre lægemidler for neurogen detrusoroveraktivitet, såsom antikolinerge lægemidler.
- hvis du har nyre- eller leverproblemer. Din læge kan være nødt til at reducere din dosis eller kan fortælle dig, at du ikke må tage Betmiga, især hvis du tager andre lægemidler, såsom itraconazol, ketoconazol (svampeinfektioner), ritonavir (hiv/aids) eller clarithromycin (bakterielle infektioner). Fortæl din læge, hvilke andre lægemidler du tager.
- hvis du har en EKG (hjerterekurve)-uregelmæssighed kendt som QT-forlængelse, eller hvis du tager lægemidler, der vides at bevirke dette, såsom:
 - o lægemidler, som anvendes mod unormal hjerterytme, såsom quinidin, sotalol, procainamid, ibutilid, flecainid, dofetilid og amiodaron
 - o lægemidler, som anvendes mod høfeber
 - o antipsykotika (lægemidler mod psykisk sygdom), såsom thioridazin, mesoridazin, haloperidol og chlorpromazin
 - o lægemidler, som anvendes mod infektion, såsom pentamidin, moxifloxacin, erythromycin og clarithromycin.

Betmiga kan få dit blodtryk til at stige eller forværre dit blodtryk, hvis du tidligere har haft højt blodtryk. Det anbefales, at din læge kontrollerer dit blodtryk, når du tager dette lægemiddel.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn og unge under 18 år til behandling af overaktiv blære, da Betmigas sikkerhed og virkning ikke er klarlagt for denne aldersgruppe.

Betmiga må ikke anvendes til børn under 3 år til behandling af neurogen detrusoroveraktivitet.

Brug af andre lægemidler sammen med Betmiga

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Betmiga kan påvirke andre lægemidlers virkemåde, og andre lægemidler kan påvirke dette lægemiddels virkemåde.

- Fortæl lægen, hvis du bruger thioridazin (et lægemiddel mod psykisk sygdom), propafenon eller flecainid (lægemidler mod unormal hjerterytme), imipramin eller desipramin (lægemidler mod depression). Lægen kan være nødt til at justere dosis af disse specifikke lægemidler.
- Fortæl lægen, hvis du bruger digoxin (et lægemiddel mod hjertesvigt eller unormal hjerterytme). Lægen måler koncentrationen af dette lægemiddel i blodet. Hvis koncentrationen i blodet er uden for det ønskede interval, kan lægen justere digoxin-dosis.
- Fortæl lægen, hvis du bruger dabigatranetexilat (et lægemiddel som anvendes til at mindske risikoen for at få en blodprop i hjernen eller andre steder i kroppen hos patienter, der har en unormal hjerterytme (atrieflimren) med andre risikofaktorer). Lægen kan være nødt til at justere dosis af dette lægemiddel.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, må du ikke tage Betmiga.

Hvis du ammer, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Det er sandsynligt, at dette lægemiddel udskilles i modermælk. Du og din læge skal beslutte, om du skal tage Betmiga eller amme. Du må ikke gøre begge dele.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ingen oplysninger, der tyder på, at dette lægemiddel påvirker din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Betmiga indeholder ethylparahydroxybenzoat (E214), methylparahydroxybenzoat (E218) og natrium

Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 10 ml oral suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Betmiga

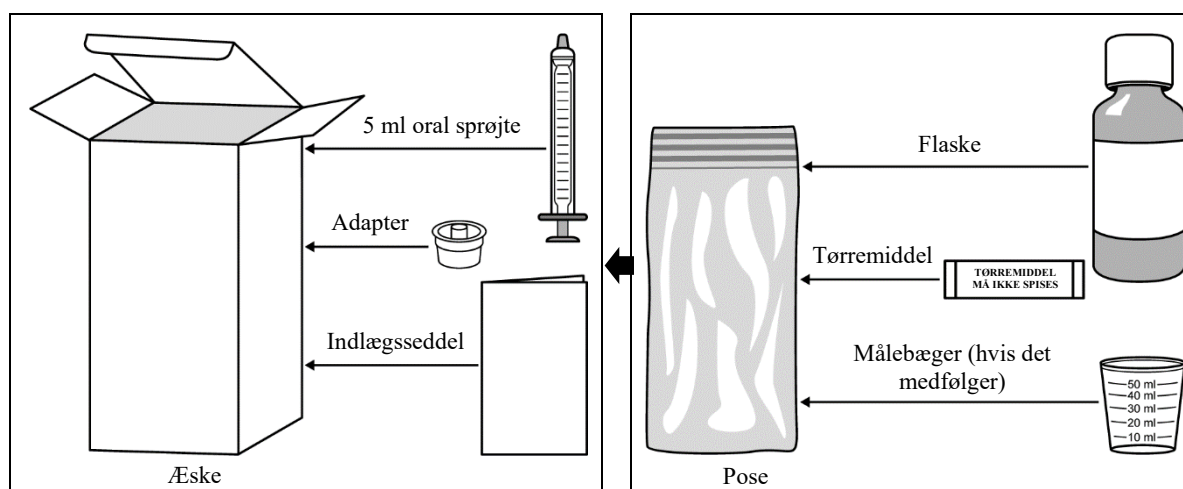
Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Tag dette lægemiddel gennem munden én gang dagligt. Betmiga skal tages sammen med mad. Lægen vil fortælle dig, hvilken dosis du/dit barn skal tage. Lægen vil beregne den korrekte dosis til en patient afhængigt af hans eller hendes kropsvægt. Du skal følge lægens anvisninger nøje.

Sådan tages Betmiga med en oral sprøjte

Rekonstitution skal udføres af apotekspersonale, med undtagelse af situationer, hvor apotekspersonalet ikke er i stand til at gøre dette. I situationer hvor apotekspersonalet ikke er i stand til at udføre rekonstitutionen, skal du anvende det medfølgende målebæger til at afmåle den mængde vand, der bruges til rekonstitution.

Brug den orale sprøjte og adapter, der følger med Betmiga granulat til oral depotsuspension, til at afmåle den korrekte dosis. Hvis du har behov for at tage en større dosis end 5 ml pr. dag, så skal du bruge den orale sprøjte to gange til at indgive den samlede mængde af hver dosis. Delene i pakningen er vist nedenfor:

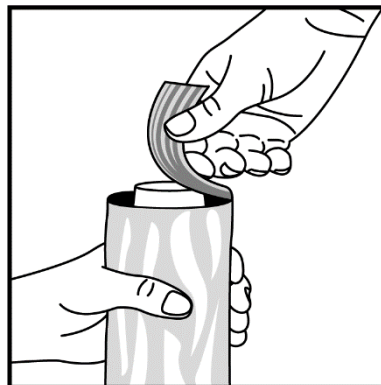


Bemærk: Målebæger (hvis det medfølger), flaske og tøremiddel er inkluderet i posen. Posen er inkluderet i æsken sammen med den orale sprøjte, adapter og indlægsseddel.

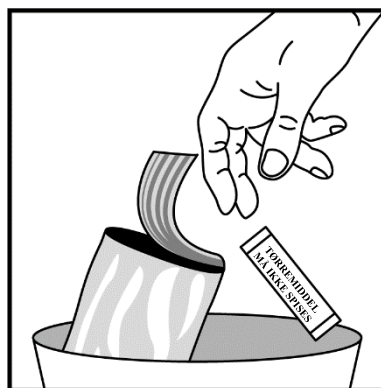
Klargøring ved første anvendelse af en flaske Betmiga granulat til oral depotsuspension (med målebæger)

Bemærk: Hvis apotekspersonalet allerede har foretaget rekonstitutionen, bedes du springe dette afsnit over og fortsætte til afsnittet (Før hver oral administration) nedenfor.

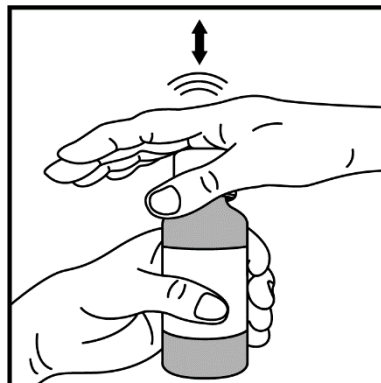
1.
 - Åbn æsken, og tag posen, sprøjten og adapteren ud.
 - Opbevar flasken i den uåbnede pose indtil tidspunktet for rekonstitution.
 - Åbn posen, og tag flasken og målebægeret ud.



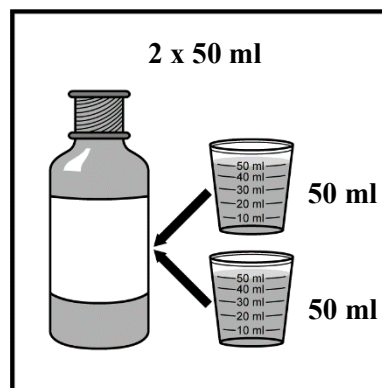
2.
 - Kassér den tomme pose og tørremidlet. Tørremidlet må ikke sluges.



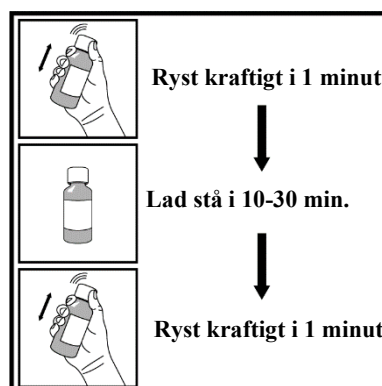
3.
 - Bank flere gange på toppen af den lukkede flaske for at løsne granulatet.
 - Placér flasken på en plan overflade, og tag låget af.



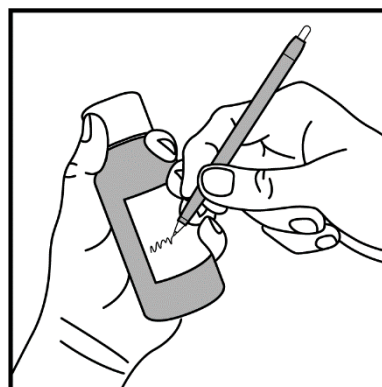
- 4.
- Brug målebægeret til at afmåle 50 ml vand, og hæld det i flasken.
 - Brug igen bægeret til at afmåle yderligere 50 ml vand, og hæld det i flasken, så der i alt er tilsat 100 ml vand.



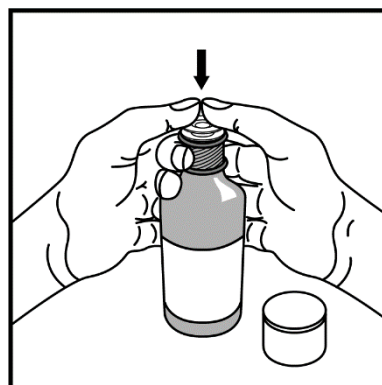
- 5.
- Sæt låget på flasken igen.
 - Ryst straks kraftigt i 1 minut, og lad det derefter stå i 10 til 30 minutter.
 - Ryst derpå igen kraftigt i 1 minut.



- 6.
- Notér 28 dage fra datoen for rekonstitution på flaskens etiket.



- 7.
- Placér flasken på en plan overflade, og tag låget af.
 - Tryk adapteren fast i flaskens hals.
 - Sørg for, at adapterens top flugter med flaskehalsens top. Adapteren skal blive siddende i flaskens hals, indtil holdbarhedsperioden på 28 dage er slut.
 - Sæt låget på flasken igen.



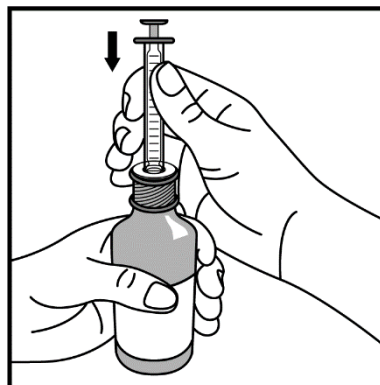
Før hver oral administration

Bemærk: Ryst flasken kraftigt i 1 minut hver dag for at sikre, at granulatet er suspenderet.

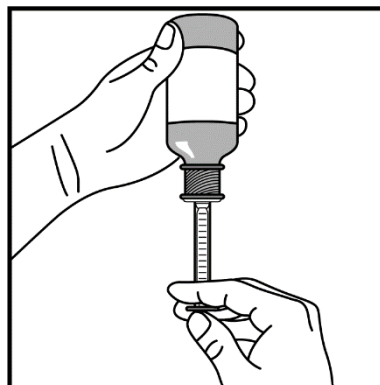
- 1.
- Ryst flasken kraftigt i 1 minut.
 - Lad den stå, indtil skummet på suspensionens overflade er forsvundet (ca. 1 til 2 minutter).



- 2.
- Tag låget af flasken.
 - Sæt den orale sprøjtes spids ind i den centrale åbning i flaskeadapteren, indtil den sidder fast.
 - Træk ikke sprøjtens stempel tilbage.

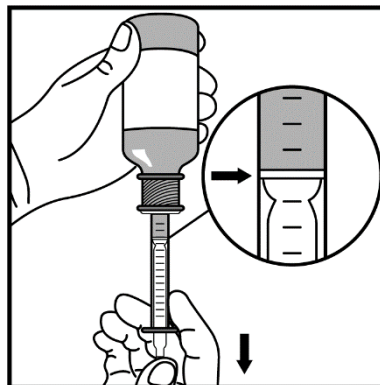


- 3.
- Vend forsigtigt flasken og sprøjten på hovedet.

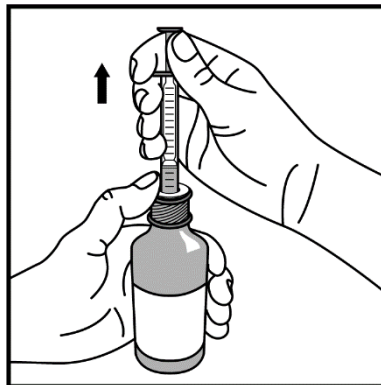


- 4.
- Træk sprøjtens stempel langsomt tilbage, og træk den mængde ud, som er ordineret af din læge, mens flasken holdes omvendt. Lægemidlet skal tages inden for 1 time, efter det er overført til sprøjten.
 - Hvis lægen har ordineret mere end 5 ml, skal sprøjten anvendes to gange.

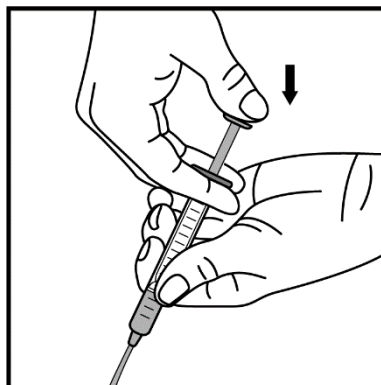
Hvis dosen for eksempel er 8 ml, trækkes først 5 ml ud, og lægemidlet indgives. Derefter trækkes 3 ml ud, og lægemidlet indgives igen.



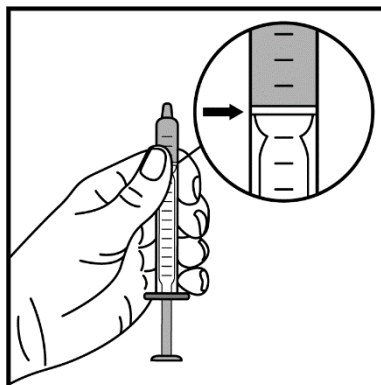
5. • Lad sprøjten blive siddende, og vend flasken rigtigt igen, idet du sørger for, at sprøjtes stempel ikke bevæger sig.
- Tag forsigtigt sprøjten ud af adapteren.
 - Når doseringen er afsluttet, lukkes flasken med låget.



6. • Fjern overskydende lægemiddel, hvis der utilsigtet er trukket for meget lægemiddel ud.



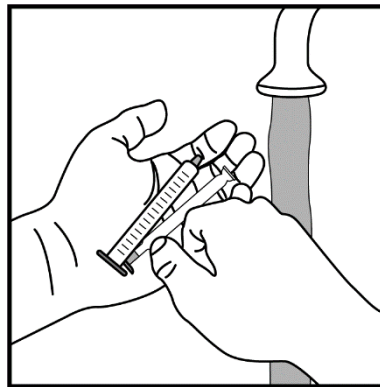
7. • Kontrollér, at den korrekte mængde er afmålt.



8. • Placér sprøjten i munden, og tryk forsigtigt stemplet ned, så lægemidlet indgives.



9. • Skil sprøjten ad, og skyl den med varmt vand.
- Lad den tørre, så den kan genbruges.



Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

Hvis du har taget for meget Betmiga

Hvis du har taget for meget Betmiga, eller hvis en anden er kommet til at indtage Betmiga, skal du straks kontakte din læge, apotekspersonalet eller skadestuen for at få rådgivning.

Symptomer på overdosering kan omfatte kraftig hjertebanken, øget puls eller øget blodtryk.

Hvis du har glemt at tage Betmiga

Hvis du har glemt at tage lægemidlet, skal du tage den glemte dosis, medmindre der er gået mere end 12 timer, siden den glemte dosis skulle have været taget. Hvis der er gået mere end 12 timer, skal du springe den glemte dosis over og fortsætte med at tage lægemidlet på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du har glemt flere doser, skal du fortælle det til din læge og følge de råd, du får.

Hvis du holder op med at tage Betmiga

Stand ikke behandlingen med Betmiga før tid, hvis du ikke straks oplever en virkning. Din blære kan have brug for tilvænningstid. Du skal fortsætte med at tage dit lægemiddel. Hold ikke op med at tage lægemidlet ved bedring af din blæresygdom. Standsning af behandlingen kan resultere i tilbagevenden af neurogen detrusoroveraktivitet.

Hold ikke op med at tage Betmiga uden først at tale med lægen, da din neurogen detrusoroveraktivitet kan vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

De mest alvorlige bivirkninger kan omfatte uregelmæssigt hjerteslag (atrieflimren). Dette er en ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), **men opstår denne bivirkning, skal du straks stoppe med at tage lægemidlet og kontakte lægen med det samme.**

Hvis du oplever hovedpine, især pludselig, migræne-lignende (dunkende) hovedpine, så kontakt din læge. Dette kan være symptom på stærkt forhøjet blodtryk.

Andre bivirkninger omfatter:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Infektion i de urinledende strukturer (urinvejsinfektioner)
- Hovedpine
- Svimmelhed
- Øget puls (takykardi)
- Kvalme
- Forstoppelse
- Diarré

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Skedeinfektion
- Blæreinfektion (cystitis)
- Du mærker dine hjerteslag (palpitationer)
- Problemer med hjerterytmen (atrieflimren)
- Fordøjelsesproblemer (dyspepsi)
- Maveinfektion (gastritis)
- Kløe, udslæt eller nældefeber (urticaria, udslæt, makuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritus)
- Hævede led
- Kløe i de ydre kvindelige kønsorganer eller skeden (vulvovaginal pruritus)
- Øget blodtryk
- Stigning i niveauerne af leverenzymmer (GGT, ASAT og ALAT)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- Hævet øjenlåg (øjenlågsødem)
- Hævet læbe (læbeødem)
- Betændelse i små blodkar, som hovedsagelig forekommer i huden (leukocytoklastisk vasculitis)
- Små violette pletter på huden (purpura)
- Hævelse af hudens dybere lag forårsaget af væskeophobning, hvilket kan påvirke alle dele af kroppen, herunder ansigt, tunge eller svælg, og kan forårsage åndedrætsbesvær (angioødem)
- Manglende evne til at tømme blæren helt (urinretention)

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer)

- Svært forhøjet blodtryk (hypertensiv krise)

Ikke kendt (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Søvnløshed
- Forvirring

Betmiga kan forøge din risiko for at ikke at kunne tømme blæren, hvis du har blæreudgangsobstruktion eller tager andre lægemidler til behandling af overaktiv blære. Fortæl straks lægen, hvis du ikke kan tømme din blære.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken, posen eller flasken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevar flasken i den uåbnede pose for at beskytte mod fugt, indtil tidspunktet for rekonstitution.

Opbevar den orale sprøjte et rent og tørt sted, og beskyt den mod sollys og varme.

Opbevar rekonstitueret suspension ved temperaturer under 25 °C i op til 28 dage efter den dato suspensionen blev tilberedt. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Kassér eventuelt ubrugt lægemiddel 28 dage efter rekonstitution.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Betmiga indeholder

- Aktivt stof: mirabegron En flaske granulat til oral depotsuspension indeholder 830 mg mirabegron. Efter rekonstitution indeholder én flaske 105 ml oral suspension. Hver ml oral suspension indeholder 8 mg mirabegron.
- Øvrige indholdsstoffer: methylparahydroxybenzoat (E218), ethylparahydroxybenzoat (E214), natriumpolystyrensulfonat, fortyndet saltsyre, xanthangummi, hypromellose, mannitol (E421), magnesiumstearat, acesulfamkalium, simeticon, kolloid vandfri silica. Se punkt 2 "Betmiga indeholder ethylparahydroxybenzoat (E214), methylparahydroxybenzoat (E218) og natrium".

Udseende og pakningsstørrelser

Betmiga granulat til oral depotsuspension er gullighvidt granulat. Efter rekonstitution er den orale suspension en lysebrunlig-gul suspension.

Der findes to pakningsstørrelser af Betmiga granulat til oral depotsuspension, og begge leveres som flere dele til rekonstitution. Den ene pakningsstørrelse indeholder:

- I æsken: pose, 5 ml oral sprøjte, adapter og indlægsseddel
- I posen: målebæger, ravfarvet polyethylenterephthalat (PET)-flaske (118 ml) med polypropylen (PP)-skruelåg og tørremiddel

Den anden pakningsstørrelse indeholder:

- I æsken: pose, 5 ml oral sprøjte, adapter og indlægsseddel
- I posen: ravfarvet polyethylenterephthalat (PET)-flaske (118 ml) med polypropylen (PP)-skruelåg og tørremiddel

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.