VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter
Betmiga 50 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Betmiga 25 mg depottabletter
Én tablett inneholder 25 mg mirabegron.

Betmiga 50 mg depottabletter
Én tablett inneholder 50 mg mirabegron.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottablett.

Betmiga 25 mg tabletter
Oval, brun tablett, merket med firmalogo og "325" på én side.

Betmiga 50 mg tabletter
Oval, gul tablett, merket med firmalogo og "355" på én side.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne (inkludert eldre)
Anbefalt dose er 50 mg én gang daglig.

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

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

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

		Sterke CYP3A-hemmere[3]	
		Uten hemmer	Med hemmer
Nedsatt nyrefunksjon[1]	Lett	50 mg	25 mg

	Moderat	50 mg	25 mg
	Alvorlig	25 mg	Ikke anbefalt
Nedsatt leverfunksjon[(2)]	Lett	50 mg	25 mg
	Moderat	25 mg	Ikke anbefalt

1. Lett: GFR 60 til 89 ml/min/1,73 m^2; moderat: GFR 30 til 59 ml/min/1,73 m^2; alvorlig: GFR 15 til 29 ml/min/1,73 m^2.
2. Lett: Child-Pugh klasse A; Moderat: Child-Pugh klasse B.
3. Sterke CYP3A-hemmere, se pkt. 4.5.

Kjønn
Ingen dosejustering er nødvendig avhengig av kjønn.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av mirabegron hos barn i alderen under 18 år har enda ikke blitt fastslått.
Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Hypertensjon

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

Pasienter med kongenital eller ervervet QT-forlengelse

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

Pasienter med blæreobstruksjon og pasienter som tar antimuskarine legemidler mot OAB

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-data

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

In vivo-data

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Betmiga anbefales ikke til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Bivirkningstabell

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

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

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

*Observert etter markedsføring

Melding av mistenkte bivirkninger

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

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

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

De sammenstilte studiene bestod av studiene 046 (Europa/Australia), 047 (Nord-Amerika [NA]) og 074 (Europa/NA).
† Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baseline, kjønn og studie.
* Statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 uten justering for multiplisitet.
# Statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 med justering for multiplisitet.
FAS: Fullt analysesett, alle randomiserte pasienter som tok minst 1 dose av legemidlet i den dobbeltblinde studien og som hadde en måling av vannlating i baseline-dagboken og minst 1 besøksdagbok med vannlatingsmåling etter baseline.
FAS-I: Undersett av FAS som også hadde minst 1 inkontinensepisode i baseline-dagboken.
KI: Konfidensintervall

Tabell 3: Ko-primære og utvalgte sekundære effektivitetsendepunkter ved behandlingsslutt for studiene 046, 047 og 074

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

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

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

† Minste kvadraters gjennomsnitt justert for baseline, kjønn og geografisk region.
* Statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 uten justering for multiplisitet.
# Statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 med justering for multiplisitet.
‡ Ikke statistisk signifikant overlegen sammenlignet med placebo ved nivå 0,05 med justering for multiplisitet.
FAS: Fullt analysesett, alle randomiserte pasienter som tok minst 1 dose av legemidlet i den dobbeltblinde studien og som hadde en måling av vannlating i baseline-dagboken og minst 1 besøksdagbok med vannlatingsmåling etter baseline.
FAS-I: Undersett av FAS som også hadde minst 1 inkontinensepisode i baseline-dagboken.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Effekt av mat på absorpsjonen

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

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

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

Eliminasjon

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

Alder

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

Kjønn

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

Rase

Farmakokinetikken til mirabegron påvirkes ikke av rase.

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
Makrogoler 8.000 and 2.000.000
Hydroksypropylcellulose
Butylhydroksytoluen
Magnesiumstearat

Filmdrasjering
Betmiga 25 mg depottabletter
Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Makrogol 8.000
Gult jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)

Betmiga 50 mg depottabletter
Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Makrogol 8.000
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke aktuelt.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

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

10. OPPDATERINGSDATO

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

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

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter
mirabegron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én tablett inneholder 25 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

betmiga 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG FOR BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én tablett inneholder 50 mg mirabegron.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

betmiga 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 25 mg depottabletter
mirabegron

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europa B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas Pharma Europa B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Betmiga 25 mg depottabletter
Betmiga 50 mg depottabletter
mirabegron

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Betmiga er og hva det brukes mot

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

Betmiga brukes til å behandle symptomer på overaktiv blære hos voksne, slik som:
- plutselig behov for å late vannet (kalt urgency)
- at du må late vannet oftere enn vanlig (kalt økt vannlatingsfrekvens)
- at du ikke klarer å kontrollere når du skal late vannet (kalt urge-inkontinens)

2. Hva du må vite før du bruker Betmiga

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

Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Hvordan du bruker Betmiga

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

Andre bivirkninger:

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)
- Økt hjerterytme (takykardi)
- Infeksjon i kanalene som transporterer urin (urinveisinfeksjoner)
- Kvalme
- Forstoppelse
- Hodepine
- Diaré
- Svimmelhet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)
- Urinblæreinfeksjon (cystitt)
- Følelse av dine egne hjerteslag (palpitasjoner)
- Infeksjon i skjeden
- Fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- Mageinfeksjon (gastritt)
- Hevelser i leddene
- Kløe i underlivet (vulvovaginal pruritus)
- Økt blodtrykk

- Forhøyede leverenzymer (GGT, ASAT og ALAT).
- Kløe, utslett eller elveblest (urtikaria, utslett, makuløst utslett, papuløst utslett, pruritus)

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)
- Hevelse i øyelokket (øyelokkødem)
- Hevelse i leppene (leppeødem)
- Hevelse i de dypere lagene av huden på grunn av væskeansamling, noe som kan påvirke en hvilken som helst del av kroppen, deriblant ansikt, tunge eller svelg, og som kan føre til pustevansker (angioødem)
- Små purpurfargede prikker i huden (purpura)
- Betennelse i de små blodkarene, som hovedsakelig påvirker huden (leukocytoklastisk vaskulitt)
- Manglende evne til å tømme blæren fullstendig (urinretensjon).

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)
- Alvorlig forhøyet blodtrykk (hypertensiv krise)

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
- Søvnløshet
- Følelse av å være forvirret

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

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

5. Hvordan du oppbevarer Betmiga

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

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

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

Hvordan Betmiga ser ut og innholdet i pakningen
Betmiga 25 mg filmdrasjerte depottabletter er ovale, brune, filmdrasjerte tabletter, merket med firmalogo og "325" på én side.
Betmiga 50 mg filmdrasjerte depottabletter er ovale, gule, filmdrasjerte tabletter, merket med firmalogo og "355" på én side.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker
Astellas Pharma Europa B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

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

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

Lietuva
Biocodex UABTel.: +370 37 408 681

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

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

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

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

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: +30 210 8189900

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

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

Eesti
Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Norge
Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia
Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija
Biocodex SIATel: +371 67 619365

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România
S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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