1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirabegron Teva 50 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 50 mg mirabegron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Lichtgele, langwerpige, biconvexe filmomhulde tablet van ongeveer 6 x 13 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Overactieve blaas bij volwassenen
Mirabegron Teva is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met een overactieve blaas (OAB) syndroom.

Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten
Mirabegron Teva is geïndiceerd voor de behandeling van neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Overactieve blaas

Volwassenen (inclusief ouderen)
De aanbevolen dosering is 50 mg eenmaal daags.

Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten
Mirabegron tabletten met verlengde afgifte of mirabegron granulaat voor suspensie voor oraal gebruik

met verlengde afgifte kunnen op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt worden toegediend aan pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar met NDO. De tabletten met verlengde afgifte kunnen worden toegediend aan patiënten die 35 kg of meer wegen; het granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte wordt aanbevolen voor patiënten die minder dan 35 kg wegen. Patiënten die een dosis van 6 ml (8 mg/ml) suspensie voor oraal gebruik toegediend krijgen, kunnen worden overgezet naar de 25 mg tabletdosis en patiënten die een dosis van 10 ml (8 mg/ml) suspensie voor oraal gebruik toegediend krijgen, kunnen worden overgezet naar de 50 mg tabletdosis.

De aanbevolen startdosering van mirabegron tabletten met verlengde afgifte is eenmaal daags 25 mg met voedsel. Indien nodig kan de dosering na 4 tot 8 weken worden verhoogd tot een maximale dosis van 50 mg eenmaal daags met voedsel. Tijdens langdurige behandeling dienen patiënten periodiek te worden beoordeeld met het oog op voortzetting van de behandeling en eventuele doseringsaanpassing, ten minste jaarlijks of vaker, indien geïndiceerd.

Pediatrische patiënten die worden behandeld met de 25 mg dosis dienen het advies te krijgen andere op de markt beschikbare geneesmiddelen die 25 mg mirabegron bevatten te gebruiken. De tablet van 50 mg mag niet worden gedeeld om een dosis van 25 mg te verkrijgen.

Gemiste dosis
Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om gemiste doses alsnog in te nemen, tenzij er meer dan 12 uur is verstreken na het missen van de dosis. Indien er meer dan 12 uur is verstreken, kan de gemiste dosis worden overgeslagen en dient de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen.

Bijzondere populaties

Nier- en leverfunctiestoornissen
Mirabegron is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD) (*estimated glomerular filtration rate* (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m^2), patiënten die hemodialyse nodig hebben of patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiëntenpopulaties (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

De volgende tabel bevat aanbevelingen voor de dagelijkse dosering voor volwassen OAB-patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

Tabel 1: Aanbevelingen voor de dagelijkse dosering voor volwassen OAB-patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Parameter	Classificatie	Dosering (mg)
Nierfunctiestoornis(1)	Licht/matig*	50
	Ernstig**	25
	ESRD	Niet aanbevolen
	Licht*	50

Leverfunctiestoornis(2)	Matig**	25
	Ernstig	Niet aanbevolen

1. Licht/matig: eGFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m^2; ernstig: eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m^2; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2.
2. Licht: Child-Pugh-klasse A; matig: Child-Pugh-klasse B; ernstig: Child-Pugh-klasse C.

* Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis of lichte leverfunctiestoornis die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers krijgen, is de aanbevolen dosering niet meer dan 25 mg.

** Wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of matig ernstige leverfunctiestoornis die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers krijgen.

De volgende tabel bevat aanbevelingen voor de dagelijkse dosering voor pediatrische NDO-patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar met een nier- of leverfunctiestoornis die 35 kg of meer wegen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Tabel 2: Aanbevelingen voor de dagelijkse dosering voor pediatrische NDO-patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar met een nier- of leverfunctiestoornis die 35 kg of meer wegen

Parameter	Classificatie	Aanvangsdosering (mg)	Maximale dosering (mg)
Nierfunctiestoornis(1)	Licht/matig*	25	50
	Ernstig**	25	25
	ESRD	Niet aanbevolen	
Leverfunctiestoornis(2)	Licht*	25	50
	Matig**	25	25
	Ernstig	Niet aanbevolen	

1. Licht/matig: eGFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m^2; ernstig: eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m^2; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2. Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis.
2. Licht: Child-Pugh-klasse A; matig: Child-Pugh-klasse B; ernstig: Child-Pugh-klasse C.

* Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis of lichte leverfunctiestoornis die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers krijgen, is de aanbevolen dosering niet meer dan de aanvangsdosering.

** Wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of matige leverfunctiestoornis die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers krijgen.

Patiënten die worden behandeld met de 25 mg dosis dienen het advies te krijgen andere op de markt beschikbare geneesmiddelen die 25 mg mirabegron bevatten te gebruiken. De tablet van 50 mg mag niet worden gedeeld om een dosis van 25 mg te verkrijgen.

Geslacht
Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van geslacht.

Pediatrische patiënten

Overactieve blaas

De veiligheid en werkzaamheid van mirabegron bij kinderen jonger dan 18 jaar met OAB zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Neurogene detrusoroveractiviteit
De veiligheid en werkzaamheid van mirabegron bij kinderen jonger dan 3 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Overactieve blaas bij volwassenen
De tablet dient met vloeistof te worden ingenomen, in zijn geheel te worden doorgeslikt en niet te worden gekauwd, gedeeld of fijngemaakt, aangezien dit de eigenschappen van de tablet kan beïnvloeden. Mirabegron Teva mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten
De tablet dient met vloeistof te worden ingenomen, in zijn geheel te worden doorgeslikt en niet te worden gekauwd, gedeeld of fijngemaakt, aangezien dit de eigenschappen van de tablet kan beïnvloeden. Mirabegron Teva moet met voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk van ≥ 180 mm Hg en/of diastolische bloeddruk van ≥ 110 mm Hg.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctiestoornis
Mirabegron is niet onderzocht bij patiënten met ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) of patiënten die hemodialyse nodig hebben en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiëntenpopulatie. De gegevens bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m^2) zijn beperkt; op basis van een farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2) wordt bij deze populatie een dosering van eenmaal daags 25 mg aanbevolen. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m^2) die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers krijgen (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornis
Mirabegron is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiëntenpopulatie. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-B) die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers krijgen (zie rubriek 4.5).

Hypertensie

Overactieve blaas bij volwassenen
Mirabegron kan de bloeddruk verhogen. De bloeddruk dient te worden gemeten bij aanvang en periodiek gedurende de behandeling met mirabegron, met name bij hypertensieve patiënten.

De gegevens bij patiënten met hypertensie stadium 2 (systolische bloeddruk ≥ 160 mm Hg of diastolische bloeddruk ≥ 100 mm Hg) zijn beperkt.

Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten
Bij pediatrische patiënten kan mirabegron de bloeddruk verhogen. De bloeddrukverhoging kan bij kinderen (van 3 tot jonger dan 12 jaar) groter zijn dan bij adolescenten (van 12 tot jonger dan 18 jaar). De bloeddruk dient te worden gemeten bij aanvang en periodiek gedurende de behandeling met mirabegron.

Patiënten met aangeboren of verworven QT-intervalverlenging
Er werd bij therapeutische doseringen van mirabegron geen klinisch relevante QT-intervalverlenging waargenomen in klinische studies (zie rubriek 5.1). Echter, aangezien er in deze studies geen patiënten waren opgenomen met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging of patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, is het effect van mirabegron op deze patiënten onbekend. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van mirabegron bij deze patiënten.

Patiënten met blaasuitgangobstructie en patiënten die worden behandeld met antimuscarinica voor OAB
In postmarketingervaring bij patiënten die mirabegron gebruikten, is urineretentie gerapporteerd bij patiënten met blaasuitgangobstructie (BOO) en bij patiënten die werden behandeld met antimuscarinica voor OAB. Een gecontroleerde klinische veiligheidsstudie bij patiënten met BOO toonde geen verhoogde urineretentie bij patiënten die werden behandeld met mirabegron; desondanks dient mirabegron met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een klinisch significante BOO. Mirabegron dient ook met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met antimuscarinica voor OAB.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro-gegevens
Mirabegron wordt via meerdere routes getransporteerd en gemetaboliseerd. Mirabegron is een substraat voor cytochroom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridinedifosfaat-glucuronosyltransferases (UGT), de effluxtransporter P-glycoproteïne (P-gp) en de influx Organic Cation Transporters (OCT) OCT1, OCT2 en OCT3. Studies met mirabegron op humane levermicrosomen en recombinante humane CYP-enzymen toonden aan dat mirabegron een matige en tijdsafhankelijke remmer van CYP2D6 en een zwakke remmer van CYP3A is. Bij hoge concentraties remde mirabegron het door P-gp gemedieerde geneesmiddeltransport.

In vivo-gegevens

Interacties met andere geneesmiddelen
Het effect van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen op de farmacokinetiek van mirabegron en het effect van mirabegron op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen is onderzocht in studies met enkelvoudige en meervoudige dosering. De meeste geneesmiddeleninteracties werden onderzocht met een dosering van 100 mg mirabegron in tabletten door het 'oral controlled absorption system' (OCAS). In interactiestudies van mirabegron met metoprolol en met metformine werd mirabegron 'immediate-release' (IR) 160 mg gebruikt.

Er worden geen klinisch relevante geneesmiddeleninteracties verwacht tussen mirabegron en geneesmiddelen die één van de CYP-isozymen of transporteiwitten remmen, induceren of hiervoor een substraat vormen, met uitzondering van het remmend effect van mirabegron op het metabolisme van CYP2D6-substraten.

Effect van enzymremmers
De blootstelling aan mirabegron (AUC) was bij gezonde vrijwilligers 1,8 keer hoger in aanwezigheid van de sterke CYP3A/P-gp-remmer ketoconazol. Er is geen doseringsaanpassing nodig wanneer mirabegron wordt gecombineerd met remmers van CYP3A en/of P-gp. Echter, bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (eGFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m^2) of lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers, zoals itraconazol, ketoconazol, ritonavir en claritromycine krijgen, is de aanbevolen dosering 25 mg mirabegron eenmaal daags (zie rubriek 4.2). Mirabegron wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m^2) of patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers krijgen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Effect van enzyminductoren
Stoffen die inductoren van CYP3A of P-gp zijn, verlagen de plasmaconcentraties van mirabegron. Er is geen doseringsaanpassing nodig voor mirabegron wanneer het middel wordt toegediend met therapeutische doseringen van rifampicine of andere CYP3A- of P-gp-inductoren.

Effect van CYP2D6-polymorfisme
Genetisch CYP2D6-polymorfisme heeft minimale invloed op de gemiddelde plasmablootstelling aan mirabegron (zie rubriek 5.2). Interactie van mirabegron met een bekende CYP2D6-remmer wordt niet verwacht en is niet onderzocht. Er is geen doseringsaanpassing voor mirabegron nodig wanneer het middel wordt toegediend met CYP2D6-remmers of bij patiënten die slechte CYP2D6-metaboliseerders zijn.

Effect van mirabegron op CYP2D6-substraten
Bij gezonde vrijwilligers is het remmend vermogen van mirabegron op CYP2D6 matig en herstelt de CYP2D6-activiteit binnen 15 dagen na stopzetting van mirabegron. Meervoudige eenmaal daagse dosering van mirabegron IR resulteerde in een toename van 90% in de C_{max} en een toename van 229% in de AUC van een enkelvoudige dosering metoprolol. Meervoudige eenmaal daagse dosering van

mirabegron resulteerde in een toename van 79% in de C_{max} en een toename van 241% in de AUC van een enkelvoudige dosering desipramine.

Voorzichtigheid is geboden als mirabegron gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen met een smalle therapeutische index die in belangrijke mate worden gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals thioridazine, antiaritmica type 1C (bijv. flecaïnide, propafenon) en tricyclische antidepressiva (bijv. imipramine, desipramine). Voorzichtigheid is ook geboden indien mirabegron gelijktijdig wordt toegediend met CYP2D6-substraten waarvan de dosis afzonderlijk wordt getitreerd.

Effect van mirabegron op transporteiwitten
Mirabegron is een zwakke remmer van P-gp. Bij gezonde vrijwilligers verhoogde mirabegron de C_{max} en AUC van het P-gp-substraat digoxine respectievelijk met 29% en 27%. Bij patiënten waar gestart wordt met een combinatie van mirabegron en digoxine, dient in eerste instantie de laagste dosering voor digoxine te worden voorgeschreven. Serumconcentraties van digoxine dienen te worden gemonitord en gebruikt voor titratie van de digoxinedosering om het gewenste klinische effect te bereiken. Wanneer mirabegron gecombineerd wordt met gevoelige P-gp-substraten zoals dabigatran, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid tot remming van P-gp door mirabegron.

Andere interacties
Er zijn geen klinisch relevante interacties waargenomen wanneer mirabegron gelijktijdig werd toegediend met therapeutische doseringen van solifenacine, tamsulosine, warfarine, metformine of een oraal combinatie-anticonceptiemiddel dat ethinylestradiol en levonorgestrel bevat. Doseringsaanpassing wordt niet aanbevolen.

Verhoogde blootstelling aan mirabegron door geneesmiddeleninteracties kan gepaard gaan met een verhoging van de polsfrequentie.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Mirabegron Teva wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mirabegron bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Mirabegron Teva wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Mirabegron wordt uitgescheiden in de melk van knaagdieren en wordt daarom verwacht ook in de

moedermelk van de mens aanwezig te zijn (zie rubriek 5.3). Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van mirabegron op de melkproductie bij mensen, de aanwezigheid ervan in moedermelk van de mens, of de effecten ervan op een kind dat borstvoeding krijgt.

Mirabegron Teva mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid
Er was geen sprake van behandelingsgerelateerde effecten van mirabegron op de vruchtbaarheid bij dieren (zie rubriek 5.3). Het effect van mirabegron op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mirabegron Teva heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De veiligheid van mirabegron is geëvalueerd bij 8.433 volwassen patiënten met OAB, van wie 5.648 ten minste één dosering mirabegron kregen in het klinische fase 2/3-programma, en 622 patiënten mirabegron kregen gedurende ten minste 1 jaar (365 dagen). In de drie 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies maakte 88% van de patiënten de behandeling met dit geneesmiddel af en staakte 4% van de patiënten deze vanwege bijwerkingen. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van ernst.

De meest gemelde bijwerkingen voor volwassen patiënten die met 50 mg mirabegron werden behandeld tijdens de drie 12 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies waren tachycardie en urineweginfecties. De frequentie van tachycardie was 1,2% bij patiënten die 50 mg mirabegron kregen. Tachycardie leidde tot stopzetting bij 0,1% van de patiënten die 50 mg mirabegron kregen. De frequentie van urineweginfecties was 2,9% bij patiënten die 50 mg mirabegron kregen. Urineweginfecties leidden bij geen van de patiënten die 50 mg mirabegron kregen tot stopzetting. Ernstige bijwerkingen waren, onder andere, atriumfibrilleren (0,2%).

De bijwerkingen die tijdens de actief gecontroleerde (muscarinereceptor-antagonist) 1 jaar durende (langetermijn) studie werden waargenomen, waren qua type en ernst vergelijkbaar met de waargenomen bijwerkingen in de drie 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm
In de onderstaande tabel zijn de bijwerkingen weergegeven die, bij volwassenen met OAB, met mirabegron werden waargenomen in de drie 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweg-infectie	Vaginale infectie Cystitis			
Psychische stoornissen					Slapeloosheid* Verwarde toestand*
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn* Duizeligheid*				
Oogaandoeningen			Ooglid-oedeem		
Hartaandoeningen	Tachycardie	Palpitaties Atrium-fibrilleren			
Bloedvat-aandoeningen				Hypertensieve crisis*	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid* Obstipatie* Diarree*	Dyspepsie Gastritis	Lip-oedeem		
Lever- en galaandoeningen		GGT verhoogd ASAT verhoogd ALAT verhoogd			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Urticaria Huiduitslag Maculaire uitslag Papulaire	Leukocyto-clastische vasculitis Purpura Angio-		

MedDRA Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
		uitslag Pruritus	oedeem*		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Gewrichts-zwelling			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineretentie*		
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen		Vulvo-vaginale pruritus			
Onderzoeken		Verhoogde bloeddruk			

*waargenomen tijdens post-marketing ervaring.

Pediatrische patiënten
De veiligheid van mirabegron tabletten en suspensie voor oraal gebruik is geëvalueerd bij 86 pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar met neurogene detrusoroveractiviteit in een 52 weken durende, open-label, baselinegecontroleerde, multicentrische dosistitratiestudie. De vaakst gemelde bijwerkingen die bij de pediatrische patiënten werden waargenomen, waren urineweginfectie, obstipatie en misselijkheid.

Bij de pediatrische patiënten met NDO werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

De veiligheid van mirabegron tabletten en suspensie voor oraal gebruik is geëvalueerd bij 26 pediatrische patiënten in de leeftijd van 5 tot jonger dan 18 jaar met een overactieve blaas in een 12 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen waarin titratie met opeenvolgende doses plaatsvond. De vaakst gemelde bijwerkingen die bij de pediatrische patiënten werden waargenomen, waren nasofaryngitis, vermoeidheid en stemmingswisseling.

Over het geheel genomen is het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze

wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Mirabegron is aan gezonde volwassen vrijwilligers toegediend in enkelvoudige doseringen tot 400 mg. Bij deze dosering waren de gemelde bijwerkingen onder andere palpitaties (bij 1 van de 6 proefpersonen) en een verhoogde polsfrequentie van meer dan 100 slagen per minuut (bpm) (bij 3 van de 6 proefpersonen). Meervoudige doseringen mirabegron tot 300 mg per dag gedurende 10 dagen zorgden voor een verhoogde polsfrequentie en systolische bloeddruk toen deze werden toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers.

De behandeling van overdosering moet symptomatisch en ondersteunend zijn. In het geval van overdosering wordt controle van de polsfrequentie, bloeddruk en ECG aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urologische middelen, middelen bij mictiefrequentie en urine-incontinentie, ATC-code: G04BD12.

Werkingsmechanisme
Mirabegron is een krachtige en selectieve bèta-3-adrenoceptor-agonist. Mirabegron toonde relaxatie van het gladde spierweefsel van de blaas bij geïsoleerd weefsel van ratten en mensen, verhoogde concentraties cyclisch adenosine-monofosfaat (cAMP) in blaasweefsel van ratten, en een blaasontspannend effect in urineblaasfunctie-modellen bij ratten. In ratmodellen van blaasoveractiviteit verhoogde mirabegron het gemiddeld uitgescheiden volume per mictie en verlaagde mirabegron de frequentie van 'non-voiding' contracties, zonder invloed te hebben op de ledigingsdruk (voiding pressure) of het urineresidu. In een aapmodel toonde mirabegron een verlaagde mictiefrequentie. Deze resultaten wijzen erop dat mirabegron de urine-opslagfunctie verbetert door bèta-3-adrenoceptoren in de blaas te stimuleren.

Tijdens de urine-opslagfase, wanneer de urine zich in de blaas ophoopt, heeft sympathische zenuwstimulatie de overhand. Uit zenuwuiteinden komt noradrenaline vrij, wat voornamelijk leidt tot activatie van bèta-adrenoceptoren in de blaasmusculatuur en zodoende tot relaxatie van het gladde spierweefsel in de blaas. Tijdens de urine-ledigingsfase wordt de blaas voornamelijk geïnnerveerd door het parasympathische zenuwstelsel. Acetylcholine wordt afgegeven door uiteinden van bekkenzenuwen en stimuleert de cholinerge M2- en M3-receptoren, wat leidt tot contractie van de blaas. De activatie van de M2-route remt ook de door bèta-3-adrenoceptoren geïnduceerde toename van cAMP. Daarom zou stimulatie van bèta-3-adrenoceptoren normaal gesproken het ledigingsproces niet mogen verstoren. Dit

werd bevestigd bij ratten met gedeeltelijke urethrale obstructie, waarbij mirabegron de frequentie van 'non-voiding' contracties verlaagde zonder van invloed te zijn op het uitgescheiden volume per mictie, de ledigingsdruk (voiding pressure) of het volume aan urineresidu.

Farmacodynamische effecten

Urodynamisch onderzoek
Mirabegron bij doseringen van 50 mg en 100 mg eenmaal daags gedurende 12 weken bij mannen met lagere urinewegsymptomen (LUTS) en blaasuitgangobstructie (BOO) had geen effect op cystometrische parameters, was veilig en werd goed verdragen. In deze urodynamische studie bij 200 mannelijke patiënten met LUTS en BOO werden de effecten beoordeeld van mirabegron op de maximale flowsnelheid en de detrusordruk bij maximale flowsnelheid. Toediening van mirabegron bij doseringen van 50 mg en 100 mg eenmaal daags gedurende 12 weken had geen negatief effect op de maximale flowsnelheid of de detrusordruk bij maximale flowsnelheid. In deze studie bij mannelijke patiënten met LUTS/BOO was de gecorrigeerde gemiddelde (SE) verandering ten opzichte van baseline tot eind van behandeling in residuvolume na mictie (ml) 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) voor respectievelijk de behandelingsgroepen met placebo, mirabegron 50 mg en mirabegron 100 mg.

Effect op QT-interval
Mirabegron bij doseringen van 50 mg of 100 mg had geen effect op het individueel voor hartfrequentie gecorrigeerde QT-interval (QTcI-interval) bij beoordeling op basis van geslacht of van de groep als geheel.

In een gedegen QT (TQT)-studie (n=164 gezonde mannelijke en n=153 gezonde vrouwelijke vrijwilligers met een gemiddelde leeftijd van 33 jaar) werd het effect geëvalueerd van herhaalde orale toediening van mirabegron bij de aangegeven dosering (50 mg eenmaal daags) en twee supratherapeutische doseringen (100 en 200 mg eenmaal daags) op het QTcI-interval. De supratherapeutische doseringen vertegenwoordigen respectievelijk ongeveer 2,6 en 6,5 keer de blootstelling van de therapeutische dosering. Als positieve controle werd een enkelvoudige dosering van 400 mg moxifloxacine gebruikt. Elk doseringsniveau van mirabegron en moxifloxacine werd beoordeeld in aparte behandelingsarmen met elk placebocontrole ('parallel cross-over'-opzet). Bij zowel mannen als vrouwen die mirabegron in een dosering van 50 mg en 100 mg toegediend kregen, was de bovengrens van het eenzijdige 95% betrouwbaarheidsinterval op geen enkel moment meer dan 10 msec voor het grootste 'time-matched' gemiddelde verschil t.o.v. placebo in het QTcI-interval. Bij vrouwen die mirabegron in de dosering van 50 mg toegediend kregen, was het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in het QTcI-interval 5 uur na toediening 3,67 msec (bovengrens van het eenzijdige 95% BI 5,72 msec). Bij mannen was het verschil 2,89 msec (bovengrens van het eenzijdige 95% BI 4,90 msec). Bij een mirabegron-dosering van 200 mg was het Qtcl-interval bij mannen op geen enkel moment groter dan 10 msec, terwijl bij vrouwen de bovengrens van het eenzijdige 95% BI tussen 0,5-6 uur wel hoger was dan 10 msec, met een maximaal verschil t.o.v. placebo na 5 uur waarbij het gemiddelde effect 10,42 msec was (bovengrens van het eenzijdige 95% BI 13,44 msec). De resultaten m.b.t. QTcF en QTclf waren consistent met die voor QTcl.

Bij deze TQT-studie verhoogde mirabegron de hartfrequentie op het ECG op een dosisafhankelijke wijze binnen het hele onderzochte doseringsbereik van 50 mg tot 200 mg. Het maximale gemiddelde verschil in hartfrequentie t.o.v. placebo varieerde bij gezonde proefpersonen van 6,7 bpm bij mirabegron 50 mg tot 17,3 bpm bij mirabegron 200 mg.

Effecten op polsfrequentie en bloeddruk bij volwassen patiënten met OAB
Bij OAB-patiënten (gemiddelde leeftijd 59 jaar) in drie 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies die 50 mg mirabegron eenmaal daags kregen, werd een toename in het gemiddelde verschil t.o.v. placebo van ongeveer 1 bpm voor polsfrequentie en ongeveer 1 mm Hg of minder in systolische bloeddruk/diastolische bloeddruk (SBD/DBD) waargenomen. De veranderingen in polsfrequentie en bloeddruk zijn omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

Effecten op de bloeddruk bij pediatrische patiënten met NDO
Bij pediatrische patiënten kan mirabegron de bloeddruk verhogen. De bloeddrukverhoging kan bij kinderen (van 3 tot jonger dan 12 jaar) groter zijn dan bij adolescenten (van 12 tot jonger dan 18 jaar). De bloeddruk dient te worden gemeten bij aanvang en periodiek gedurende de behandeling met mirabegron.

Effect op intra-oculaire druk (IOD)
Bij gezonde volwassen proefpersonen verhoogde mirabegron 100 mg eenmaal daags na 56 dagen behandeling de IOD niet. In een fase 1-studie waarin het effect van mirabegron op de IOD met behulp van Goldmann-applanatietonometrie werd beoordeeld bij 310 gezonde proefpersonen, was een dosering van mirabegron 100 mg niet inferieur t.o.v. placebo voor het primaire eindpunt van het behandelingsverschil in gemiddelde verandering van baseline tot dag 56 in proefpersoon-gemiddelde IOD; de bovengrens van het tweezijdige 95% BI van het behandelingsverschil tussen mirabegron 100 mg en placebo was 0,3 mm Hg.

<u>Klinische werkzaamheid en veiligheid</u>

Overactieve blaas bij volwassen patiënten
De werkzaamheid van mirabegron is onderzocht in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, 12 weken durende fase-3-studies naar de behandeling van een overactieve blaas met symptomen van urgency en frequente mictie met of zonder incontinentie. Hierin werden vrouwelijke (72%) en mannelijke (28%) patiënten met een gemiddelde leeftijd van 59 jaar (bereik 18 – 95 jaar) opgenomen. Van de studiepopulatie was ongeveer 48% niet eerder behandeld met antimuscarinica en was ongeveer 52% wel eerder met antimuscarinica behandeld. Bij één studie kregen 495 patiënten een actief controlemiddel (tolterodine in de formulering met verlengde afgifte).

De co-primaire effectiviteitseindpunten waren (1) verandering van baseline tot eind van behandeling in het gemiddelde aantal episodes van incontinentie per 24 uur en (2) verandering van baseline tot eind van behandeling in het gemiddelde aantal micties per 24 uur, op basis van een 3-daags mictiedagboek. Mirabegron toonde in vergelijking met placebo statistisch significant grotere verbeteringen op zowel de

co-primaire eindpunten als op secundaire eindpunten (zie Tabel 3 en 4).

Tabel 3: Co-primaire en geselecteerde secundaire effectiviteitseindpunten aan het eind van behandeling voor gepoolde studies bij volwassenen

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Co-primair)		
n	878	862
Gemiddelde baseline	2,73	2,71
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,10	-1,49
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-waarde	--	< 0,001‡
Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS) (Co-primair)		
n	1.328	1.324
Gemiddelde baseline	11,58	11,70
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,20	-1,75
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-waarde	--	< 0,001‡
Gemiddeld uitgescheiden volume (ml) per mictie (FAS) (Secundair)		
n	1.328	1.322
Gemiddelde baseline	159,2	159,0
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	9,4	21,4
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-waarde	--	< 0,001‡
Gemiddelde mate van urgency (FAS) (Secundair)		
n	1.325	1.323
Gemiddelde baseline	2,39	2,42
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-0,15	-0,26
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-waarde	--	< 0,001‡
Gemiddeld aantal urgency incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Secundair)		
n	858	834
Gemiddelde baseline	2,42	2,42
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-0,98	-1,38
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-waarde	--	< 0,001‡

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gemiddeld aantal urgency-episodes van graad 3 of 4 per 24 uur (FAS) (Secundair)		
n	1.324	1.320
Gemiddelde baseline	5,61	5,80
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,29	-1,93
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-waarde	--	< 0,001‡
Tevredenheid over de behandeling – visuele analoge schaal (FAS) (Secundair)		
n	1.195	1.189
Gemiddelde baseline	4,87	4,82
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	1,25	2,01
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-waarde	--	< 0,001†

Gepoolde studies bestonden uit studie 046 (Europa/Australië), 047 (Noord-Amerika [NA]) en 074 (Europa/NA).
* Kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht en studie.
† Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau zonder multipliciteitsaanpassing.
‡ Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing.
FAS: volledige analyseset (*Full Analysis Set*), alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het baselinedagboek en ten minste 1 dagboek met een mictiemeting voor een bezoek na baseline.
FAS-I: subset van FAS die ook ten minste 1 incontinentie-episode in het baseline-dagboek had.
BI: betrouwbaarheidsinterval.

Tabel 4: Co-primaire en geselecteerde secundaire effectiviteitseindpunten aan het eind van behandeling voor studies 046, 047 en 074 bij volwassenen

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Co-primair)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Gemiddelde baseline	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-waarde	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS) (Co-primair)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Gemiddelde baseline	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-waarde	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Gemiddeld uitgescheiden volume (ml) per mictie (FAS) (Secundair)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Gemiddelde baseline	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% betrouwbaarheids-interval	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-waarde	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Gemiddelde mate van urgency (FAS) (Secundair)							

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
n	480	472	473	432	425	413	426
Gemiddelde baseline	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-waarde	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Gemiddeld aantal urgency incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Secundair)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Gemiddelde baseline	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-waarde	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Gemiddeld aantal urgency episodes van graad 3 of 4 per 24 uur (FAS) (Secundair)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Gemiddelde baseline	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-waarde	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Tevredenheid over de behandeling – visuele analoge schaal (FAS) (Secundair)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gemiddelde baseline	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% betrouwbaarheids-interval	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-waarde	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht en geografische regio.
† Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau zonder multipliciteitsaanpassing.
‡ Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing.
§ Niet statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing.
FAS: volledige analyseset (*Full Analysis Set*), alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het baselinedagboek en ten minste 1 dagboek met een mictiemeting voor een bezoek na baseline.
FAS-I: subset van FAS die ook ten minste 1 incontinentie-episode in het baseline-dagboek had.

Mirabegron 50 mg eenmaal daags was effectief op het eerst gemeten tijdstip van week 4 en de werkzaamheid hield aan tijdens de 12 weken durende behandelingsperiode. Een gerandomiseerde, actief gecontroleerde, langetermijnstudie toonde aan dat de werkzaamheid tijdens een 1 jaar durende behandelingsperiode aanhield.

Subjectieve verbetering in metingen m.b.t. gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
In de drie 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies resulteerde behandeling van de OAB-symptomen met mirabegron eenmaal daags in een statistisch significante

verbetering t.o.v. placebo op de volgende metingen m.b.t. gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven: tevredenheid over de behandeling en symptoomhinder.

Werkzaamheid bij patiënten met of zonder voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB
Werkzaamheid werd aangetoond bij patiënten met en zonder voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB. Daarnaast toonde mirabegron werkzaamheid bij patiënten die eerder gestopt waren met de behandeling met antimuscarinica voor OAB vanwege onvoldoende effect (zie Tabel 5).

Tabel 5: Co-primaire werkzaamheidseindpunten voor volwassen patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB					
Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Gemiddelde baseline	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% betrouwbaarheidsinterval	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Gemiddelde baseline	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% betrouwbaarheidsinterval	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB die waren gestopt vanwege onvoldoende effect					
Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Gemiddelde baseline	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% betrouwbaarheidsinterval	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Gemiddelde baseline	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% betrouwbaarheidsinterval	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0.47)

Gepoolde studies bestonden uit 046 (Europa/Australië), 047 (Noord-Amerika [NA]) en 074 (Europa/NA).
* Kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht, studie, subgroep en subgroep naar behandelingsinteractie voor gepoolde studies en kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht, geografische regio, subgroep en subgroep naar behandelingsinteractie voor studie 046.
FAS: volledige analyseset (*Full Analysis Set*), alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het baseline-dagboek en ten minste 1 dagboek met een mictiemeting voor een bezoek na baseline.
FAS-I: subset van FAS die ook ten minste 1 incontinentie-episode in het baseline-dagboek had.

Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten
De werkzaamheid van mirabegron tabletten en suspensie voor oraal gebruik is geëvalueerd in een 52 weken durende, open-label, baselinegecontroleerde, multicentrische dosistitratiestudie voor de behandeling van NDO bij pediatrische patiënten. De patiënten waren gediagnosticeerd met NDO met onwillekeurige detrusorcontracties waarbij de detrusordruk met meer dan 15 cm H_2O was toegenomen, en pasten schone intermitterende katheterisatie ('clean intermittent catheterisation', CIC) toe. Patiënten ≥ 35 kg kregen tabletten en patiënten < 35 kg (of ≥ 35 kg, maar niet in staat om tabletten te verdragen) kregen suspensie voor oraal gebruik. Alle patiënten kregen mirabegron eenmaal daags oraal toegediend met voedsel. De aanvangsdosis was een tablet van 25 mg of 3 tot 6 ml suspensie voor oraal gebruik (afhankelijk van het gewicht van de patiënt). Deze dosis werd getitreerd naar een tablet van 50 mg of 6 tot 11 ml suspensie voor oraal gebruik (afhankelijk van het lichaamsgewicht). De dosistitratieperiode duurde maximaal 8 weken, gevolgd door een dosisonderhoudsperiode van ten minste 52 weken.

In totaal kregen 86 patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar mirabegron. Van hen maakten 71 patiënten de behandeling af tot en met week 24 en maakten 70 patiënten 52 weken behandeling af. In

totaal werden bij 68 patiënten geldige urodynamische metingen uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid. De studiepopulatie omvatte 39 (45,3%) mannelijke en 47 (54,7%) vrouwelijke patiënten. De geoptimaliseerde onderhoudsdosis in deze onderzoekspopulatie omvatte 94% van de patiënten met de maximale dosis en 6% van de patiënten met de aanvangsdosis.

De meest gemelde (bij meer dan 10% van alle patiënten) onderliggende medische aandoeningen gerelateerd aan NDO bij kinderen en adolescenten die deelnamen aan het onderzoek waren congenitale afwijking van het centrale zenuwstelsel (respectievelijk 54,5% en 48,4%), meningomyelokèle (respectievelijk 27,3% en 19,4%) en spina bifida (respectievelijk 10,9% en 12,9%). Bij adolescenten had 12,9% ruggenmergletsel.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was verandering t.o.v. baseline in maximale cystometrische capaciteit (MCC) na 24 weken behandeling met mirabegron. In alle groepen patiënten werden verbeteringen in MCC gezien (zie Tabel 6).

Tabel 6: Primair werkzaamheidseindpunt bij pediatrische patiënten met NDO

Parameter	Kinderen van 3 tot < 12 jaar (N=43)* Gemiddelde (SD)	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar (N=25)* Gemiddelde (SD)
Maximale cystometrische capaciteit (ml)		
Baseline	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Week 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Verandering t.o.v. baseline	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
95% betrouwbaarheidsinterval	(45,2; 98,8)	(78,9; 147,4)

* N is het aantal patiënten dat ten minste één dosis heeft ingenomen en van wie geldige waarden voor MCC bij baseline en in week 24 zijn verkregen.

De secundaire werkzaamheidseindpunten waren verandering t.o.v. baseline in blaascompliantie, aantal overactieve detrusorcontracties, detrusordruk aan het eind van blaasvulling, blaasvolume voorafgaand aan eerste detrusorcontractie, maximaal gekatheteriseerd urinevolume per dag en aantal urineverlies-episodes per dag na 24 weken behandeling met mirabegron (zie Tabel 7).

Tabel 7: Secundaire werkzaamheidseindpunten bij pediatrische patiënten met NDO

Parameter	Kinderen van 3 tot < 12 jaar (N=43)* Gemiddelde (SD)	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar (N=25)* Gemiddelde (SD)
Blaascompliantie (ml/cm H_2O)†		
Baseline	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Week 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)

Verandering t.o.v. baseline	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95% betrouwbaarheidsinterval	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Aantal overactieve detrusorcontracties (> 15 cm H_2O)†		
Baseline	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Week 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Verandering t.o.v. baseline	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95% betrouwbaarheidsinterval	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detrusordruk (cm H_2O) aan het eind van blaasvulling†		
Baseline	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Week 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Verandering t.o.v. baseline	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95% betrouwbaarheidsinterval	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Blaasvolume voorafgaand aan eerste detrusorcontractie (> 15 cm H_2O)†		
Baseline	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Week 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Verandering t.o.v. baseline	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95% betrouwbaarheidsinterval	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maximaal gekatheteriseerd urinevolume per dag (ml)†		
Baseline	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Week 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Verandering t.o.v. baseline	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95% betrouwbaarheidsinterval	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Aantal urineverlies-episodes per dag†		
Baseline	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Week 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Verandering t.o.v. baseline	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95% betrouwbaarheidsinterval	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

* N is het aantal patiënten dat ten minste één dosis heeft ingenomen en van wie geldige waarden voor MCC bij baseline en in week 24 zijn verkregen.

† Aantal patiënten (kinderen/adolescenten) van wie gegevens beschikbaar zijn voor zowel baseline als week 24; blaascompliantie: n=33/21; aantal overactieve detrusorcontracties: n=36/22; detrusordruk aan het eind van blaasvulling: n=36/22; blaasvolume voorafgaand aan eerste detrusorcontractie: n=38/24; maximaal gekatheteriseerd urinevolume per dag: n=41/23; aantal urineverlies-episodes per dag: n=26/21.

De eindpunten m.b.t. door patiënten of artsen ingevulde vragenlijsten omvatten aanvaardbaarheid, verandering t.o.v. baseline in de Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q), verandering t.o.v. baseline in de Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S) en Clinician Global Impression of Change (CGI-C) (zie Tabel 8).

Tabel 8: Eindpunten m.b.t. door patiënten of artsen ingevulde vragenlijsten bij pediatrische patiënten met NDO

Parameter	Kinderen van 3 tot < 12 jaar (N=43)* Gemiddelde (SD)	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar (N=25)* Gemiddelde (SD)
Score Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q)†		
Baseline	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Week 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Verandering t.o.v. baseline	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95% betrouwbaarheidsinterval	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Totaalscore Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S)†		
Baseline	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Week 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Verandering t.o.v. baseline	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
95% betrouwbaarheidsinterval	(-0,1; 0,8)	(0,1; 1,0)
Totaal Clinician Global Impression of Change (CGI-C) in week 24, N (%)†		
Zeer sterk verbeterd	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Sterk verbeterd	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Nauwelijks verbeterd	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Geen verandering	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Nauwelijks slechter	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Veel slechter	0	0
Zeer veel slechter	0	0

* N is het aantal patiënten dat ten minste één dosis heeft ingenomen en van wie geldige waarden voor MCC bij baseline en in week 24 zijn verkregen.

† Aantal patiënten (kinderen/adolescenten) van wie gegevens beschikbaar zijn voor zowel baseline als week 24. Score PIN-Q: n=24/21, totaalscore PGI-S: n=25/22; totaal CGI-C in week 24: n=41/24.

Pediatrische patiënten

Overactieve blaas

De werkzaamheid van mirabegron tabletten en suspensie voor oraal gebruik is geëvalueerd in een 12 weken durende, dubbelblinde, gerandomiseerde, multicentrische, placebogecontroleerde dosistitratiestudie met parallelle groepen waarin titratie met opeenvolgende doses plaatsvond, voor de behandeling van OAB bij pediatrische patiënten (5 tot jonger dan 18 jaar). Patiënten ≥ 35 kg kregen tabletten en patiënten < 35 kg (of ≥ 35 kg, maar niet in staat om tabletten te slikken) kregen suspensie voor oraal gebruik. Alle patiënten kregen mirabegron eenmaal daags oraal toegediend met voedsel. De

aanvangsdosis was een tablet van 25 mg of 3 tot 6 ml suspensie voor oraal gebruik (afhankelijk van het gewicht van de patiënt). Deze dosis werd opgetitreerd naar een tablet van 50 mg of 6 tot 11 ml suspensie voor oraal gebruik (afhankelijk van het gewicht van de patiënt). De dosistitratie naar de hogere dosis vond plaats na 4 weken behandeling, tenzij de onderzoeker anders besliste.

In totaal kregen 23 kinderen (van 5 tot jonger dan 12 jaar) en 3 adolescenten (van 12 tot jonger dan 18 jaar) studiegeneesmiddel: 13 proefpersonen kregen placebo en 13 proefpersonen kregen mirabegron. Tien van de 12 proefpersonen in de groep met placebo en 9 van de 11 proefpersonen in de groep met mirabegron maakten de studie, bestaande uit 12 weken behandeling, volledig af.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering ten opzichte van baseline in het gemiddelde aantal micties per 24 uur na 12 weken behandeling en werd uitsluitend beoordeeld bij kinderen (van 5 tot jonger dan 12 jaar). Vanwege het kleine aantal proefpersonen was een gedegen beoordeling van de werkzaamheidseindpunten niet mogelijk en waren de waargenomen resultaten niet overtuigend.

De aangepaste gemiddelde verandering (standaardfout van het gemiddelde) volgens de kleinstekwadratenmethode t.o.v. baseline tot week 12 / eind van behandeling in de frequentie van mictie-voorvallen per 24 uur was -3,84 (0,89) bij kinderen die placebo kregen, en -1,62 (0,89) bij kinderen die mirabegron kregen. Het gemiddelde verschil (standaardfout van het gemiddelde) volgens de kleinstekwadratenmethode tussen de behandelingsgroepen (placebo min mirabegron) was niet statistisch significant: 2,22 (1,34) (90%-BI: - 0,15; 4,59; p = 0,121).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met het mirabegron bevattende referentieproduct in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij ‘Behandeling van idiopathische overactieve blaas’ (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Volwassenen
Na orale toediening van mirabegron bij gezonde vrijwilligers wordt mirabegron geabsorbeerd om maximale plasmaconcentraties (C_{max}) te bereiken tussen 3 en 4 uur. De absolute biologische beschikbaarheid nam toe van 29% bij een dosering van 25 mg naar 35% bij een dosering van 50 mg. De gemiddelde C_{max} en AUC namen meer toe dan dosisproportioneel binnen het dosisbereik. Een 2-voudige doseringsverhoging van 50 mg naar 100 mg mirabegron verhoogde bij de totale populatie van volwassen mannen en vrouwen de C_{max} en AUC_{tau} respectievelijk ongeveer 2,9- en 2,6-voudig, terwijl een 4-voudige doseringsverhoging van 50 mg naar 200 mg mirabegron de C_{max} en AUC_{tau} ongeveer 8,4- en 6,5-voudig verhoogde. Steady-state concentraties worden binnen 7 dagen bereikt bij eenmaal daagse dosering van mirabegron. Na eenmaal daagse toediening is de plasmablootstelling van mirabegron bij steady-state ongeveer het dubbele van wat na een enkelvoudige dosering wordt waargenomen.

Pediatrische patiënten
De mediane T_{max} van mirabegron na orale toediening van een enkelvoudige dosis mirabegron tabletten of suspensie voor oraal gebruik was bij patiënten in gevoede toestand 4-5 uur. Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werd verwacht dat de mediane T_{max} van mirabegron tabletten of suspensie voor oraal gebruik bij steady state 3-4 uur was.

De biologische beschikbaarheid van de suspensie voor oraal gebruik is lager dan die van de tablet. De ratio van de gemiddelde blootstelling van de populatie (AUC_{tau}) voor de suspensie voor oraal gebruik ten opzichte van de tablet is ongeveer 45%.

Effect van voedsel op absorptie

Volwassenen
Gelijktijdige toediening van een 50 mg tablet met een vetrijke maaltijd verlaagde de C_{max} en AUC van mirabegron met respectievelijk 45% en 17%. Een vetarme maaltijd verlaagde de C_{max} en AUC van mirabegron respectievelijk met 75% en 51%. In de fase 3-studies werd mirabegron met of zonder voedsel toegediend en bleek het middel zowel veilig als werkzaam te zijn. Daarom kan mirabegron in de aanbevolen dosering met of zonder voedsel worden ingenomen.

Pediatrische patiënten
Op basis van het farmacokinetische model voor de populatie werd verwacht dat de patiënten die in gevoede toestand mirabegron kregen, 44,7% van steady-state AUC_{tau} zouden hebben ten opzichte van een gelijke dosis die in nuchtere toestand werd toegediend. Deze waarde is consistent met de resultaten voor AUC_{inf} die werden gezien in de voedseleffectstudies met een enkelvoudige dosis mirabegron. In de fase 3-studie bij kinderen werd mirabegron met voedsel toegediend en bleek het middel zowel veilig als werkzaam te zijn. De aanbevelingen voor de dosering zijn gebaseerd op de blootstelling die wordt verwacht in gevoede toestand. Daarom moet mirabegron bij pediatrische patiënten in de aanbevolen dosering met voedsel worden ingenomen.

Distributie

Volwassenen
Mirabegron wordt extensief gedistribueerd. Het distributievolume bij steady state (V_{ss}) is ongeveer 1.670 l. Mirabegron bindt zich (voor circa 71%) aan humane plasmaproteïnen en toont matige affiniteit voor albumine en alfa-1-zuur glycoproteïne. Mirabegron wordt naar erytrocyten gedistribueerd. *In vitro*-erytrocytconcentraties van ^{14}C-mirabegron waren ongeveer 2 keer zo hoog als in plasma.

Pediatrische patiënten
Het distributievolume van mirabegron was betrekkelijk groot en nam toe naargelang het lichaamsgewicht overeenkomstig de allometrische uitgangspunten op basis van de farmacokinetische populatieanalyse. Leeftijd, geslacht en patiëntenpopulatie waren niet van invloed op het distributievolume nadat er rekening werd gehouden met mogelijke verschillen in lichaamsgewicht.

Biotransformatie
Mirabegron wordt gemetaboliseerd via meerdere routes, waaronder dealkylering, oxidering, (directe) glucuronidering en amide-hydrolyse. Mirabegron is het belangrijkste circulerende bestanddeel na een eenmalige dosering ^{14}C-mirabegron. Twee belangrijke metabolieten zijn waargenomen in humaan plasma van volwassenen; beide zijn fase-2-glucuroniden die 16% en 11% van de totale blootstelling vertegenwoordigen. Deze metabolieten zijn niet farmacologisch actief.

Op basis van *in vitro*-studies is het onwaarschijnlijk dat mirabegron het metabolisme remt van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door de volgende cytochroom-P450-enzymen: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2E1. Dit is omdat mirabegron bij klinische relevante concentraties de activiteit van deze enzymen niet remde. Mirabegron induceerde CYP1A2 of CYP3A niet. Er wordt verwacht dat mirabegron geen klinisch relevante remming van OCT-gemedieerd geneesmiddeltransport veroorzaakt.

Hoewel *in vitro*-studies een rol voor CYP2D6 en CYP3A4 bij het oxidatieve metabolisme van mirabegron suggereren, geven *in vivo*-resultaten aan dat deze isozymen bij de algehele eliminatie een beperkte rol spelen. Uit *in vitro*- en *ex vivo*-studies is gebleken dat butyrylcholinesterase, UGT en mogelijk alcohol-dehydrogenase (ADH) betrokken zijn bij het metabolisme van mirabegron, naast CYP3A4 en CYP2D6.

CYP2D6-polymorfisme
Bij gezonde volwassen proefpersonen die genotypisch slechte metaboliseerders zijn van CYP2D6-substraten (gebruikt als surrogaat voor CYP2D6-remming), waren de gemiddelde C_{max} en AUC_{inf} van een enkelvoudige dosering van 160 mg van een mirabegron (IR)-formulering 14% en 19% hoger dan bij snelle metaboliseerders. Dit geeft aan dat genetisch CYP2D6-polymorfisme minimale invloed heeft op de gemiddelde plasmablootstelling aan mirabegron. Interactie van mirabegron met een bekende CYP2D6-remmer wordt niet verwacht en is niet onderzocht. Er is geen doseringsaanpassing nodig voor mirabegron wanneer het middel wordt toegediend met CYP2D6-remmers of bij volwassen patiënten die slechte CYP2D6-metaboliseerders zijn.

Eliminatie

Volwassenen
De totale lichaamsklaring (CL_{tot}) uit plasma is ongeveer 57 l/uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is ongeveer 50 uur. De renale klaring (CLR) bedraagt ongeveer 13 l/uur, wat overeenkomt met bijna 25% van de CL_{tot}. De renale eliminatie van mirabegron verloopt voornamelijk via actieve tubulaire secretie in combinatie met glomerulaire filtratie. De excretie van onveranderd mirabegron in urine is dosisafhankelijk en varieert van ongeveer 6,0% na een dagelijkse dosering van 25 mg tot 12,2% na een dagelijkse dosering van 100 mg. Na toediening van 160 mg ^{14}C-mirabegron aan gezonde vrijwilligers werd ongeveer 55% van het radioactief gemerkte middel in de urine en 34% in de feces teruggevonden. Onveranderd mirabegron was verantwoordelijk voor 45% van de radioactiviteit in urine, wat duidt op de aanwezigheid van metabolieten. Onveranderd mirabegron was verantwoordelijk voor het merendeel

van de fecale radioactiviteit.

Pediatrische patiënten
Er werd verwacht dat de mirabegronklaring zou toenemen bij patiënten naargelang het lichaamsgewicht overeenkomstig de allometrische uitgangspunten op basis van de farmacokinetische populatieanalyse. De schijnbare klaringsparameter werd sterk beïnvloed door dosering, formulering en voedseleffecten op relatieve biologische beschikbaarheid. Waarden van schijnbare klaring varieerden sterk, maar waren ondanks verschillen in lichaamsgewicht in het algemeen vergelijkbaar bij kinderen en adolescenten vanwege deze effecten op biologische beschikbaarheid.

Leeftijd

Volwassenen
Bij oudere vrijwilligers (≥ 65 jaar) waren de C_{max} en AUC van mirabegron en zijn metabolieten na meerdere orale doseringen vergelijkbaar met die bij jongere vrijwilligers (18 – 45 jaar).

Pediatrische patiënten
Bij patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar werd niet verwacht dat leeftijd van enige invloed zou zijn op de belangrijkste farmacokinetische parameters van mirabegron wanneer rekening werd gehouden met verschillen in lichaamsgewicht. Modellen waarin leeftijd opgenomen was, resulteerden niet in betekenisvolle verbeteringen in het farmacokinetische model voor pediatrische patiënten. Dit geeft aan dat opname van lichaamsgewicht voldoende was om verschillen in de farmacokinetiek van mirabegron vanwege leeftijd weg te werken.

Geslacht

Volwassenen
De C_{max} en AUC zijn bij vrouwen ongeveer 40% tot 50% hoger dan bij mannen. De verschillen tussen de geslachten in C_{max} en AUC worden toegekend aan de verschillen in lichaamsgewicht en biologische beschikbaarheid.

Pediatrische patiënten
Geslacht heeft geen betekenisvolle invloed op de farmacokinetiek van mirabegron in pediatrische patiënten van 3 tot jonger dan 18 jaar.

Ras
De farmacokinetiek van mirabegron bij volwassenen wordt niet beïnvloed door ras.

Nierfunctiestoornis
Na toediening van een enkelvoudige dosering van 100 mg mirabegron bij volwassen vrijwilligers met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR-MDRD 60 tot 89 ml/min/1,73 m^2) namen de gemiddelde C_{max} en AUC van mirabegron met 6% en 31% toe ten opzichte van die van volwassen vrijwilligers met een normale nierfunctie. Bij volwassen vrijwilligers met een matige nierfunctiestoornis (eGFR-MDRD 30 tot

59 ml/min/1,73 m^2) namen de C_{max} en AUC respectievelijk met 23% en 66% toe. Bij volwassen vrijwilligers met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR-MDRD 15 tot 29 ml/min/1,73 m^2) waren de gemiddelde C_{max}- en AUC-waarden 92% en 118% hoger. Mirabegron is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m^2) of patiënten die hemodialyse nodig hebben.

Leverfunctiestoornis
Na toediening van een enkelvoudige dosering van 100 mg mirabegron bij volwassen vrijwilligers met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) namen de gemiddelde C_{max} en AUC van mirabegron met 9% en 19% toe ten opzichte van die van volwassen vrijwilligers met een normale leverfunctie. Bij volwassen vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) waren de gemiddelde C_{max}- en AUC-waarden 175% en 65% hoger. Mirabegron is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij preklinische studies zijn doelorganen voor toxiciteit vastgesteld die overeenkomen met de klinische observaties. Bij ratten werden voorbijgaande verhogingen in leverenzymen en veranderingen in hepatocyten (necrose en afname van glycogeenpartikels) waargenomen. Ook werden verlaagde plasmaleptinewaarden gezien. Bij ratten, konijnen, honden en apen werd een verhoging van de hartfrequentie waargenomen. Uit *in vivo* genotoxiciteits- en carcinogeniciteitsstudies is geen genotoxisch of carcinogeen potentieel gebleken.

Mirabegron had geen waarneembaar effect op de concentratie gonadotrope hormonen of geslachtssteroïden. Daarnaast werden er geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij subletale doseringen (de equivalente dosering voor de mens was 19 keer hoger dan de maximaal aanbevolen dosering voor de mens (MHRD)). De belangrijkste bevindingen bij studies naar de embryofoetale ontwikkeling bij konijnen omvatten misvormingen van het hart (gedilateerde aorta, cardiomegalie) bij systemische blootstellingen die 36 keer hoger waren dan waargenomen bij de MHRD. Daarnaast werden bij het konijn misvormingen van de long (ontbreken van extra longkwab) en verhoogd verlies na innesteling waargenomen bij systemische blootstellingen die 14 keer hoger waren dan waargenomen bij de MHRD. Bij de rat werden reversibele effecten op de botvorming opgemerkt (golfvormige ribben ('wavy ribs'), vertraagde botvorming, verlaagd aantal verbeende sternebrae, metacarpi of metatarsi) bij systemische blootstellingen die 22 keer hoger waren dan waargenomen bij de MHRD. De waargenomen embryofoetale toxiciteit deed zich voor bij doseringen die worden geassocieerd met maternale toxiciteit. De bij het konijn waargenomen cardiovasculaire misvormingen bleken te worden gemedieerd door de activatie van de bèta-1-adrenoceptor.

Het totale veiligheidsprofiel bij jonge ratten was vergelijkbaar met dat bij volwassen dieren. Bij jonge ratten die gedurende 13 weken oraal mirabegron toegediend kregen, was sprake van verhoogde leverenzymen en een toename van het levergewicht zonder histopathologische bevindingen bij een circa 12 maal hogere systemische blootstelling dan de verwachte humane systemische blootstelling bij kinderen. Uit veiligheidsstudies met herhaalde dosering bij jonge ratten bleek geen effect op

lichamelijke ontwikkeling of seksuele rijping. De toediening van mirabegron vanaf het spenen tot en met de seksuele rijping had geen effect op het paringsvermogen, de vruchtbaarheid of de embryonale/foetale ontwikkeling. De toediening van mirabegron versterkte de lipolyse, verhoogde de voedselinname en verlaagde de gewichtstoename van jonge ratten.

Uit farmacokinetische studies uitgevoerd met radioactief gemerkt mirabegron bleek dat mirabegron en/of zijn metabolieten in de melk van ratten wordt/worden uitgescheiden in concentraties die ongeveer 1,7 keer zo hoog waren als de plasmaconcentraties 4 uur na toediening (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet
Macrogol 2000000
Microkristallijne cellulose (E460)
Hypromellose type 2208, K100 (E464)
Hydroxypropylcellulose
Butylhydroxytolueen
Magnesiumstearaat (E572)
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Filmomhulling
Poly(vinylalcohol)
Titaandioxide (E171)
Macrogol 3350
Talk (E553b)
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-OPA/Alu/PVC blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:
10, 30, 50, 90, 100 tabletten met verlengde afgifte.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 132822

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 23 oktober 2026

1026.2v.LD