

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Betmiga 25 mg Retardtabletten
Betmiga 50 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Betmiga 25 mg Retardtabletten:

Jede Tablette enthält 25 mg Mirabegron.

Betmiga 50 mg Retardtabletten:

Jede Tablette enthält 50 mg Mirabegron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Betmiga 25 mg Retardtabletten:

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

Betmiga 50 mg Retardtabletten:

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Überaktive Blase bei Erwachsenen

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

Neurogene Detrusorhyperaktivität bei Kindern und Jugendlichen

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Überaktive Blase

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich.

Neurogene Detrusorhyperaktivität bei Kindern und Jugendlichen

Pädiatrische Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren mit NDO können je nach ihrem Körpergewicht Betmiga Retardtabletten oder Betmiga Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen erhalten. Die Retardtabletten können Patienten ab 35 kg Körpergewicht verabreicht werden; das Granulat zur Herstellung einer Retardsuspension zum Einnehmen wird für Patienten mit einem Körpergewicht unter 35 kg empfohlen. Patienten, die 6 ml Suspension zum Einnehmen erhalten haben, können auf eine Tablettendosis von 25 mg umgestellt werden und Patienten, die 10 ml Suspension zum Einnehmen erhalten haben, können auf eine Tablettendosis von 50 mg umgestellt werden.

Die empfohlene Anfangsdosis von Betmiga Retardtabletten beträgt 25 mg einmal täglich und sollte zusammen mit Nahrung einge-

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

Ausgelassene Dosis

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

Besondere PatientengruppenEingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Betmiga wurde nicht an Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (ESRD, *end stage renal disease*) (geschätzte glomeruläre

re Filtrationsrate [eGFR, *estimated glomerular filtration rate*] < 15 ml/min/1,73 m²), dialysepflichtigen Patienten oder Patienten mit einer starken Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht und wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Siehe Tabelle 1

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

Siehe Tabelle 2

Geschlecht

Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung notwendig.

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

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

1. Leicht/mäßig: eGFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m²; stark: eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m².

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

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

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

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

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

1. Leicht/mäßig: eGFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m²; stark: eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²; ESRD: eGFR < 15 ml/min/1,73 m². Es ist keine Dosisanpassung notwendig für Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion.

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

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

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

Betmiga 25 mg/50 mg Retardtabletten



Kinder und Jugendliche Überaktive Blase

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirabegron bei Kindern unter 18 Jahren mit OAB ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Neurogene Detrusorhyperaktivität

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

Art der Anwendung

Überaktive Blase bei Erwachsenen

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

Neurogene Detrusorhyperaktivität bei Kindern und Jugendlichen

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eingeschränkte Nierenfunktion

Betmiga wurde nicht bei Patienten mit ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) oder dialysepflichtigen Patienten untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer pharmakokinetischen Studie (siehe Abschnitt 5.2) wird in dieser Population eine Dosis von 25 mg einmal täglich empfohlen. Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Hypertonie

Überaktive Blase bei Erwachsenen

Mirabegron kann den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung

mit Mirabegron gemessen werden, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie.

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) vor.

Neurogene Detrusorhyperaktivität bei Kindern und Jugendlichen

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

Patienten mit kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung

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

Patienten mit Blasenaustragsobstruktion und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer OAB einnehmen

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Daten

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

In-vivo-Daten

Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

Einfluss von Enzyminhibitoren

Bei gesunden Probanden war die Mirabegron-Exposition (AUC) in Gegenwart des starken CYP3A/P-gp-Inhibitors Ketoconazol um den Faktor 1,8 erhöht. Bei Kombination von Betmiga mit Inhibitoren von CYP3A und/oder P-gp ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings beträgt die empfohlene Dosis 25 mg einmal täglich bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m²) oder leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren wie Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir oder Clarithromycin erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Betmiga wird bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) oder solchen mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B), die gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren erhalten, nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Einfluss von Enzyminduktoren

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

CYP2D6-Polymorphismus

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

Einfluss von Mirabegron auf CYP2D6-Substrate

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

liche Anwendung von schnell freisetzendem Mirabegron bewirkte nach einer Einzeldosis Metoprolol einen Anstieg der C_{\max} von Metoprolol um 90 % und der AUC um 229 % und nach einer Einzeldosis Desipramin einen Anstieg der C_{\max} von Desipramin um 79 % und der AUC um 241 %.

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

Einfluss von Mirabegron auf Transporter

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

Sonstige Wechselwirkungen

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

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

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Mirabegron wird bei Nagern in die Milch ausgeschieden, so dass zu erwarten ist, dass es beim Menschen in der Muttermilch auftritt

(siehe Abschnitt 5.3). Es wurden keine Studien zum Einfluss von Mirabegron auf die Milchproduktion beim Menschen, zum Auftreten in der menschlichen Muttermilch oder zu den Auswirkungen auf den gestillten Säugling durchgeführt.

Betmiga soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich

($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Kinder und Jugendliche

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

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

Die Sicherheit von Mirabegron Tabletten und Suspension zum Einnehmen wurde bei 26 pädiatrischen Patienten mit überaktiver Blase im Alter von 5 bis unter 18 Jahren in einer 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten, sequenziellen Parallelgruppen-Dosistitrationsstudie untersucht. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen waren Nasopharyngitis, Ermüdung und Stimmungsschwankungen.

Insgesamt ist das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Betmiga 25 mg/50 mg Retardtabletten



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

* nach Markteinführung beobachtet

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Urodynamik

Bei Männern mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS, *lower urinary tract symptoms*) und Blasenausgangsobstruktion

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

Einfluss auf das QT-Intervall

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

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

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

Einfluss auf Herzfrequenz und Blutdruck bei erwachsenen Patienten mit OAB

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

Einfluss auf den Blutdruck bei pädiatrischen Patienten mit NDO

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

Einfluss auf den Augeninnendruck (IOP, intraocular pressure)

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Überaktive Blase bei erwachsenen Patienten

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

Antimuskarinika vorbehandelten Patienten zusammen. In einer Studie erhielten 495 Patienten eine aktive Kontrolltherapie (Tolterodin-Retardformulierung).

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

Siehe Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 6

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

Subjektive Verbesserung von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
In den drei 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bewirkte die Behandlung der OAB-Symptome durch Mirabegron einmal täglich eine statis-

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

Parameter	Gepoolte Studien (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Mittlere Anzahl von Inkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (co-primär)		
n	878	862
Mittlerer Ausgangswert	2,73	2,71
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,10	-1,49
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-Wert	--	< 0,001‡
Mittlere Anzahl von Miktionen je 24 Stunden (FAS) (co-primär)		
n	1 328	1 324
Mittlerer Ausgangswert	11,58	11,70
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,20	-1,75
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-Wert	--	< 0,001‡
Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)		
n	1 328	1 322
Mittlerer Ausgangswert	159,2	159,0
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	9,4	21,4
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-Wert	--	< 0,001‡
Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)		
n	1 325	1 323
Mittlerer Ausgangswert	2,39	2,42
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-0,15	-0,26
Mittlere Differenz zu Placebo* (95 %-KI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-Wert	--	< 0,001‡

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Betmiga 25 mg/50 mg Retardtabletten



Fortsetzung der Tabelle

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

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

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

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

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

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

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

KI: Konfidenzintervall.

tisch signifikante Verbesserung der folgenden Parameter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber Placebo: Behandlungszufriedenheit und Beeinträchtigung durch Symptome.

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

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

Neurogene Detrusorhyperaktivität bei pädiatrischen Patienten

Die Wirksamkeit von Mirabegron Tabletten und Suspension zum Einnehmen wurde in einer 52-wöchigen, offenen, multizentrischen Dosisstärkungsstudie im Hinblick auf die Behandlung von NDO bei pädiatrischen Patienten im Vergleich zum Ausgangswert untersucht. Bei den Patienten lag die Diagnose einer NDO mit unwillkürlichen Detrusorkontraktionen mit einem Anstieg des Detrusordrucks von mehr als 15 cm H₂O vor; die Patienten führten hygienische intermittierende Katheterisierung (CIC, *clean intermittent catheterization*) durch. Patienten mit einem Gewicht von mindestens 35 kg erhielten Tabletten und Patienten unter 35 kg (oder ≥ 35 kg, aber nicht in der Lage, Tabletten einzunehmen) erhielten die Suspension zum Einnehmen. Alle Patienten nahmen Mirabegron einmal täglich mit Nahrung ein. Die Anfangsdosis bestand aus einer 25 mg-Tablette oder 3–6 ml der Suspension zum Einnehmen (je nach Körpergewicht). Diese Dosis wurde auf eine 50 mg-Tablette oder 6–11 ml der Suspension zum Einnehmen (je nach Körpergewicht) aufgetitriert. Die Dosisstärkungsphase betrug höchstens 8 Wochen,

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

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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin Retard 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Mittlerer Ausgangswert	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95 %-Konfidenzintervall	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)
p-Wert	--	< 0,001†	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Mittlerer Grad von imperativem Harndrang (FAS) (sekundär)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Mittlerer Ausgangswert	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95 %-Konfidenzintervall	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-Wert	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Mittlere Anzahl von Dranginkontinenzepisoden je 24 Stunden (FAS-I) (sekundär)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Mittlerer Ausgangswert	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95 %-Konfidenzintervall	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-Wert	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Mittlere Anzahl von Episoden mit imperativem Harndrang vom Grad 3 oder 4 je 24 Stunden (FAS) (sekundär)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Mittlerer Ausgangswert	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95 %-Konfidenzintervall	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-Wert	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Zufriedenheit mit der Behandlung – visuelle Analogskala (FAS) (sekundär)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Mittlerer Ausgangswert	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Mittlere Änderung gegenüber Ausgangswert*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Mittlere Differenz zu Placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95 %-Konfidenzintervall	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-Wert	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

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

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

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

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

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

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

gefolgt von einer Dosiserhaltungsphase von mindestens 52 Wochen.

Insgesamt erhielten 86 Patienten im Alter von 3 bis unter 18 Jahren Mirabegron. Davon führten 71 Patienten die Behandlung bis Woche 24 durch, 70 Patienten schlossen die 52-wöchige Behandlungsdauer ab. Insgesamt lieferten 68 Patienten gültige urodynamische Messungen zur Beurteilung der

Wirksamkeit. Die Studienpopulation umfasste 39 (45,3 %) männliche und 47 (54,7 %) weibliche Patienten. Die optimierte Erhaltungsdosis innerhalb dieser Studienpopulation beinhaltete 94 % der Patienten, welche die Maximaldosis erhielten, und 6 % der Patienten, welche die Anfangsdosis erhielten.

Die häufigsten (bei mehr als 10 % aller Patienten) Grunderkrankungen im Zusammen-

hang mit NDO bei den in die Studie einbezogenen Kindern und Jugendlichen waren eine kongenitale Anomalie des Zentralnervensystems (54,5 % bzw. 48,4 %), Meningomyelozele (27,3 % bzw. 19,4 %) und Spina bifida (10,9 % bzw. 12,9 %). Bei den Jugendlichen hatten 12,9 % eine Rückenmarkverletzung.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der maximalen zystometrischen

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

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

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

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

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

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

Kapazität (MCC, *maximum cystometric capacity*) nach 24 Wochen Behandlung mit Mirabegron im Vergleich zum Ausgangswert. Bei allen Patientengruppen wurde eine Verbesserung der MCC beobachtet (siehe Tabelle 6).

Siehe Tabelle 6

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

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9

Tabelle 6: Primärer Wirksamkeitsendpunkt bei pädiatrischen Patienten mit NDO

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

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

Tabelle 7: Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte bei pädiatrischen Patienten mit NDO

Parameter	Kinder im Alter von 3 bis unter 12 Jahren (N = 43)* Durchschnitt (SD)	Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren (N = 25)* Durchschnitt (SD)
Blasen-Compliance (ml/cm H₂O)†		
Ausgangswert	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Woche 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Änderung gegenüber Ausgangswert	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95 %-Konfidenzintervall	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
Anzahl an überaktiven Detrusorkontraktionen (> 15 cm H₂O)†		
Ausgangswert	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Woche 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Änderung gegenüber Ausgangswert	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95 %-Konfidenzintervall	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
Detrusordruck (cm H₂O) am Ende der Blasenfüllung†		
Ausgangswert	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Woche 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Änderung gegenüber Ausgangswert	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95 %-Konfidenzintervall	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
Blasenvolumen vor der ersten Detrusorkontraktion (> 15 cm H₂O)†		
Ausgangswert	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Woche 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Änderung gegenüber Ausgangswert	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95 %-Konfidenzintervall	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
Maximales katheterisiertes Urinvolumen pro Tag (ml)†		
Ausgangswert	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Woche 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Änderung gegenüber Ausgangswert	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95 %-Konfidenzintervall	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
Anzahl an Inkontinenzepisoden pro Tag†		
Ausgangswert	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Woche 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Änderung gegenüber Ausgangswert	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95 %-Konfidenzintervall	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

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

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

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

Siehe Tabelle 8 auf Seite 10

Kinder und Jugendliche

Überaktive Blase

Die Wirksamkeit von Mirabegron Tabletten und Suspension zum Einnehmen wurde in einer 12-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten, sequenziellen Parallelgruppen-Dosistitrationstudie im Hinblick auf die Behandlung von OAB bei pädiatrischen Patienten (5 bis unter 18 Jahre alt) untersucht. Patienten ≥ 35 kg erhielten Tabletten und Patienten < 35 kg (oder ≥ 35 kg, aber nicht in der Lage, Tabletten einzunehmen) erhielten die Suspension zum Einnehmen.

Alle Patienten nahmen Mirabegron einmal täglich mit der Nahrung ein. Die Anfangsdosis bestand aus einer 25 mg-Tablette oder 3–6 ml der Suspension zum Einnehmen (je nach Körpergewicht). Diese Dosis wurde auf eine 50 mg-Tablette oder 6–11 ml der Suspension zum Einnehmen (je nach Körpergewicht) auftitriert. Die Dosistitration auf die höhere Dosis wurde nach 4 Wochen der Behandlung durchgeführt, es sei denn, der Prüfarzt entschied etwas anderes.

Insgesamt erhielten 23 Kinder (im Alter von 5 bis unter 12 Jahren) und 3 Jugendliche (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) die Prüfsubstanz: 13 Probanden erhielten Placebo und 13 Probanden erhielten Mirabegron. Zehn der 12 Probanden in der Placebogruppe und 9 der 11 Probanden in der Mirabegron-Gruppe schlossen die Studie über 12 Behandlungswochen ab.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung der mittleren Anzahl von Miktionen je 24 Stunden zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlung und wurde nur bei Kin-

dern (im Alter von 5 bis unter 12 Jahren) beurteilt.

Aufgrund der geringen Anzahl von Probanden war eine angemessene Bewertung der Wirksamkeitsendpunkte nicht möglich, und die beobachteten Ergebnisse waren nicht schlüssig.

Die Änderung des adjustierten LS-Mittelwerts (Standardfehler) der Häufigkeit der Miktionsereignisse je 24 Stunden zwischen Studienbeginn (Ausgangswert) und nach Abschluss der 12-wöchigen Behandlung betrug -3,84 (0,89) bei Kindern unter Placebo und -1,62 (0,89) bei Kindern unter Mirabegron. Die Differenz des LS-Mittelwerts (Standardfehler) zwischen den Behandlungsgruppen (Placebo minus Mirabegron) war statistisch nicht signifikant: 2,22 (1,34) (90 %-KI: -0,15; 4,59; P = 0,121).

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Erwachsene

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Betmiga 25 mg/50 mg Retardtabletten



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

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

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

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

Einfluss von Nahrung auf die Resorption

Erwachsene

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

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Populationsmodell gab an, dass Patienten, die Mirabegron in nicht nüchternem Zustand erhalten, 44,7 % der AUC_{0-24h} im Steady-State im Vergleich zur gleichen Dosis, die im nüchternen Zustand verabreicht würde, aufweisen würden. Dieser Wert stimmt mit den AUC_{inf} -Ergebnissen überein, die in den Studien zur Wirkung von Nahrung auf Mirabegron als Einzeldosis ermittelt wurden. In der pädiatrischen Phase-III-Studie wurde Mirabegron zusammen mit Nahrung verabreicht und es konnten sowohl Sicherheit und Wirksamkeit gezeigt werden. Die Empfehlungen zur Dosierung beruhen auf den im nicht nüchternen Zustand erwarteten Expositionen. Daher sollte Mirabegron von pädiatrischen Patienten in der empfohlenen Dosis zusammen mit Nahrung eingenommen werden.

Verteilung**Erwachsene**

Mirabegron wird ausgedehnt verteilt. Das Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss})

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

Kinder und Jugendliche

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

Biotransformation

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

Auf Grundlage von *In-vitro*-Studien ist es unwahrscheinlich, dass Mirabegron den Metabolismus von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln hemmt, die über die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1 metabolisiert werden, da es die Aktivität

dieser Enzyme in klinisch relevanten Konzentrationen nicht hemmt. Mirabegron hatte keine induzierende Wirkung auf CYP1A2 oder CYP3A. Es ist zu erwarten, dass Mirabegron keine klinisch relevante Hemmung von OTC-vermitteltem Arzneimitteltransport verursacht.

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

CYP2D6-Polymorphismus

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

Elimination**Erwachsene**

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

Kinder und Jugendliche

Es wurde vorhergesagt, dass die Clearance von Mirabegron bei Patienten mit zunehmendem Körpergewicht in Übereinstimmung mit allometrischen Prinzipien, basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse, ansteigen würde. Der apparente Clearance-Parameter wurde durch die Dosis, die Formulierung und die Auswirkung der Nahrung auf die relative Bioverfügbarkeit signifikant beeinflusst. Aufgrund dieser Auswir-

kungen auf die Bioverfügbarkeit waren die Werte der apparenten Clearance sehr unterschiedlich, aber trotz des unterschiedlichen Körpergewichts bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen ähnlich.

Alter

Erwachsene

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

Kinder und Jugendliche

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

Geschlecht

Erwachsene

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

Kinder und Jugendliche

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

Ethnische Abstammung

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach Anwendung einer 100 mg-Betmiga-Einzeldosis an erwachsenen Probanden mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR gemäß MDRD-Formel 60 bis 89 ml/min/1,73 m²) stiegen die mittlere C_{\max} und AUC von Mirabegron gegenüber erwachsenen Probanden mit normaler Nierenfunktion um 6 % bzw. 31 % an. Bei erwachsenen Probanden mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 30 bis 59 ml/min/1,73 m²) stiegen C_{\max} und AUC um 23 % bzw. 66 % an. Bei erwachsenen Probanden mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) waren die mittlere C_{\max} und AUC um 92 % bzw. 118 % erhöht. Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) oder dialysepflichtigen Patienten untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Anwendung einer 100 mg-Betmiga-Einzeldosis an erwachsenen Probanden mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) stiegen die mittlere C_{\max} und AUC von Mirabegron gegenüber erwachsenen Probanden mit normaler Leberfunktion um 9 % bzw. 19 % an. Bei erwachsenen Probanden mit mäßiger Ein-

schränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) stiegen die mittleren C_{\max} - und AUC-Werte um 175 % bzw. 65 %. Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit starker Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Das allgemeine Sicherheitsprofil bei juvenilen Ratten war mit dem vergleichbar, das bei erwachsenen Tieren beobachtet wurde. Juvenile Ratten, denen Mirabegron 13 Wochen lang oral verabreicht wurde, zeigten einen Anstieg der Leberenzyme mit einer Zunahme des Lebergewichts ohne histopathologische Befunde bei einer systemischen Exposition, die etwa 12-mal höher war als die projizierte humane systemische Exposition bei Kindern. Studien zur Sicherheit bei wiederholter Verabreichung an juvenilen Ratten zeigten keine Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung oder die sexuelle Reifung. Die Verabreichung von Mirabegron von der Entwöhnung bis zur Geschlechtsreife hatte keine Auswirkungen auf die Paarungsfähigkeit, die Fertilität oder die embryofetale Entwicklung. Die Verabreichung von Mirabegron erhöhte die Lipolyse und die

Futteraufnahme und verringerte die Körpergewichtszunahme bei juvenilen Ratten.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Betmiga 25 mg Retardtabletten:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Betmiga 50 mg Retardtabletten:

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Dezember 2012

Betmiga 25 mg/50 mg Retardtabletten



Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2025

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

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

Astellas Pharma GmbH
Ridlerstrasse 57
80339 München
Tel.: +49(0)89 454401
Fax: +49(0)89 45441329
E-Mail: info.de@astellas.com

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

