▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

Betmiga 25 mg-Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 25 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

Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase (OAB, overactive bladder) auftreten können.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Betmiga wurde nicht an Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz (GFR <15 ml/min/1,73 m^2 oder dialysepflichtige Patienten) oder 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 Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion in Abhängigkeit davon, ob gleichzeitig starke CYP3A-Inhibitoren eingenommen werden oder nicht (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.2).

		Starke CYP3A-Inhibitoren(3)	
		Ohne Inhibitoren	Mit Inhibitoren
Einschränkung der Nierenfunktion(1)	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	50 mg	25 mg
	Stark	25 mg	Nicht empfohlen
Einschränkung der Leberfunktion(2)	Leicht	50 mg	25 mg
	Mäßig	25 mg	Nicht empfohlen

1 Leicht: GFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m^2; mäßig: GFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m^2; stark: GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m^2.
2 Leicht: Child-Pugh-Klasse A; mäßig: Child-Pugh-Klasse B.
3 Zu starken CYP3A-Inhibitoren siehe Abschnitt 4.5

Geschlecht

Es ist keine geschlechtsspezifische Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mirabegron bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tablette wird einmal täglich mit Flüssigkeit im Ganzen eingenommen; sie darf nicht zerkaut, geteilt oder zerstoßen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Mirabegron ist kontraindiziert bei Patienten mit
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer, nicht ausreichend eingestellter 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 terminaler Niereninsuffizienz (GFR <15 ml/min/1,73 m^2 oder dialysepflichtige Patienten) untersucht. Daher wird die Einnahme in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/

min/1,73 m^2) vor. Auf Grundlage der Ergebnisse einer Pharmakokinetik-Studie (siehe Abschnitt 5.2) wird in dieser Population eine Dosisreduktion auf 25 mg empfohlen. Die Anwendung von Betmiga bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m^2), 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. Betmiga 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

Mirabegron kann den Blutdruck erhöhen. Der Blutdruck sollte vor Behandlungsbeginn und regelmäßig während der Behandlung mit Betmiga gemessen werden, insbesondere bei Patienten mit Hypertonie.

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

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 Verordnung von Mirabegron bei diesen Patienten sollte man Vorsicht walten lassen.

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

Nach Markteinführung wurden Fälle von Harnverhalt unter der Behandlung mit Betmiga bei Patienten mit einer Blasenausgangsobstruktion (BOO) und bei Patienten, die Betmiga zur Behandlung einer OAB erhielten, berichtet. Eine kontrollierte klinische Studie zur Verträglichkeit bei Patienten mit BOO zeigte kein erhöhtes Risiko eines Harnverhalts 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 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

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.

Arzneimittelwechselwirkungen

Der Einfluss gleichzeitig verabreichter 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 hemmen, induzieren oder Substrat sind für eines der CYP-Isoenzyme oder einen der Transporter, 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 mit oder ohne Nahrung bei Patienten mit leichter bis mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (GFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m^2) 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 (GFR 15 bis

29 ml/min/ 1,73 m^2) 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 mit therapeutischen Dosen von Rifampicin oder anderen CYP3A- oder P-gp-Induktoren ist keine Anpassung der Mirabegron-Dosis 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 tägliche 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 enger therapeutischer Breite verabreicht wird, die in relevantem Maße durch CYP2D6 metabolisiert werden, wie Thioridazin, Typ-1C-Antiarrhythmika (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 Dosiseinstellung 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 müssen 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 muss die potentielle 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte Datenmengen zur Anwendung von Betmiga bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Betmiga während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird 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 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 Betmiga 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 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 in den drei 12-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien unter Mirabegron beobachtet wurden.
Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10,000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad geordnet.

MedDRA-Systemorganklasse	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Sehr selten***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion	Scheideninfektion Zystitis			
Psychiatrische Erkrankungen					Schlaflosigkeit*
Augenerkrankungen			Augenlidödem		
Herzerkrankungen	Tachykardie	Palpitation Vorhofflimmern			
Gefäßerkrankungen				hypertensive Krise*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit* Obstipation* Durchfall*	Dyspepsie Gastritis	Lippenödem		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria Ausschlag makulöser Ausschlag papulöser Ausschlag Pruritus	Leukozyto-klastische Vaskulitis Purpura Angioödem*		
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs erkrankungen		Gelenkschwellung			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		vulvovaginaler Pruritus			
Untersuchungen		Blutdruck erhöht GGT erhöht AST erhöht ALT erhöht			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harnverhalt*		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen* Schwindel*				

* nach Markteinführung beobachtet

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Mirabegron wurde gesunden 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 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Urologische Spasmolytika
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 Urethra-Obstruktion 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 für „Lower Urinary Tract Symptoms“) und Blasenausgangsobstruktion (BOO für „Bladder Outflow/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 Blasenausgangsobstruktion (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 (Standardfehler) Änderung 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.
Die TQT-Studie („Thorough QT Study“, n=164 gesunde männliche und n=153 gesunde weibliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 33 Jahren) untersuchte sorgfältig den 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 QTcI-Intervall. Die supratherapeutischen Dosen stellen eine etwa 2,6- bis 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 QTcI Intervall 10 msec. Bei Frauen betrug die mittlere Differenz des QTcI-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 QTcI-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 QTcIf 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 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 Augeninnendruck (IOP = intra-okular-pressure)

100 mg Mirabegron einmal täglich erhöhte bei gesunden Probanden nach 56-tägiger Behandlung den Augeninnendruck nicht. In einer Phase-I-Studie, die bei 310 gesunden Probanden mittels Goldmann-Applanationstonometrie 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

Die Wirksamkeit von Betmiga wurde in drei 12-wöchigen, randomisierten, placebokontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien untersucht bei Patienten mit überaktiver Blase mit den Symptomen imperativer Harndrang und hohe Miktionsfrequenz mit oder ohne Inkontinenz. 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 1 und 2).

Tabelle 1: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende 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#

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

Tabelle 2: Co-primäre und ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsendpunkte zum Behandlungsende 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%-Konfidenz-intervall	--	(-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	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42

Differenz zu Placebo†							
95%-Konfidenz-intervall	--	(-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#
Mittleres Entleerungsvolumen (ml) je Miktion (FAS) (sekundär)							
N	480	472	475	433	424	415	426
Mittlerer Aus-gangswert	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%-Konfidenz-intervall	--	(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%-Konfidenz-intervall	--	(-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%-Konfidenz-intervall	--	(-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	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94

Ausgangswert†							
Mittlere Differenz zu Placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95%-Konfidenz-intervall	--	(-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 Aus-gangswert	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%-Konfidenz-intervall	--	(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.

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 statistisch 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 3).

Tabelle 3: Co-primäre Wirksamkeitsendpunkte bei 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 gegen-über 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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Betmiga eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der „Behandlung der idiopathischen überaktiven Blase“ und „Behandlung der neurogenen Detrusorüberaktivität“ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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 Gesamtpopulation der Männer und Frauen bewirkte eine Verdoppelung 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 Vervierfachung 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.

Einfluss von Nahrung auf die Resorption

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 Mirabe-

gron 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.

Verteilung

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 zeigte 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.

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 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, CYP-2C8, 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 insgesamte 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 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 einem CYP2D6-Inhibitor und bei Anwendung an Patienten, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Elimination

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.

Alter

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.

Geschlecht

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.

Ethnische Abstammung

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach Anwendung einer 100 mg Betmiga Einzeldosis an Probanden mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR gemäß MDRD-Formel 60 bis 89 ml/min/1,73 m^2) stiegen die mittlere C_{max} und AUC von Mirabegron gegenüber Probanden mit normaler Nierenfunktion um 6% bzw. 31% an. Bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 30 bis 59 ml/min/1,73 m^2) stiegen C_{max} und AUC um 23% bzw. 66% an. Bei Probanden mit starker Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR-MDRD 15 bis 29 ml/min/1,73 m^2) waren die mittlere C_{max} und AUC um 92% bzw. 118% erhöht. Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (GFR <15 ml/min/ 1,73 m^2 oder dialysepflichtige Patienten) untersucht.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach Anwendung einer 100 mg Betmiga Einzeldosis an Probanden mit leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) stiegen die mittlere C_{max} und AUC von Mirabegron gegenüber Probanden mit normaler Leberfunktion um 9% bzw. 19% an. Bei Probanden mit mäßiger Einschränkung 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) 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.
Unter subletalen Dosen (äquivalente Humandosis um den Faktor 19 höher als die maximale beim Menschen empfohlene Dosis [MHRD]) wurden 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 36fach-höheren als der unter der MHRD erzielten Exposition auftraten. Darüber hinaus wurden bei Kaninchen unter einer 14fach-höheren als der unter der MHRD erzielten Exposition Missbildungen der Lungen (fehlender akzessorischer Lungenlappen) und vermehrte Verluste nach der Implantation beobachtet. Bei Ratten wurden unter einer systemischen Exposition in Höhe des 22fachen 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 der Beta 1-Adrenozeptoren vermittelt waren.
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
Hyprolose
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Filmüberzug Betmiga 25 mg Retardtabletten
Hypromellose
Macrogol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Filmüberzug Betmiga 50 mg Retardtabletten
Hypromellose
Macrogol
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen der Flasche: 6 Monate.

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.
HDPE-Flaschen mit kindergesicherten Polypropylen-(PP-) Schnappdeckeln und einem Kieselgel-Trockenmittel und 90 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

EU/1/12/809/001-007, 015-016

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Dezember 2012

10. Stand der Information

März 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.