

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betmiga 25 mg tabletten met verlengde afgifte
Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Betmiga 25 mg tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet bevat 25 mg mirabegron.

Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet bevat 50 mg mirabegron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Betmiga 25 mg tabletten
Ovale, bruine tablet, gemarkeerd met het bedrijfslogo en '325' op dezelfde zijde.

Betmiga 50 mg tabletten
Ovale, gele tablet, gemarkeerd met het bedrijfslogo en '355' op dezelfde zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met het overactieve blaas (OAB) syndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Bijzondere populaties

Nier- en leverinsufficiëntie

Betmiga is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen ($GFR < 15$ ml/min/1,73 m² of patiënten die hemodialyse nodig hebben) of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiëntenpopulaties (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

De volgende tabel bevat aanbevelingen voor de dagelijkse dosering voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, al dan niet gecombineerd met sterke CYP3A-remmers (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.2).

Tabel 1: Aanbevelingen voor de dagelijkse dosering voor patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, al dan niet gecombineerd met sterke CYP3A-remmers

		Sterke CYP3A-remmers ⁽³⁾	
		Zonder remmer	Met remmer
Nierinsufficiëntie ⁽¹⁾	Licht	50 mg	25 mg
	Matig	50 mg	25 mg
	Ernstig	25 mg	Niet aanbevolen
Leverinsufficiëntie ⁽²⁾	Licht	50 mg	25 mg
	Matig	25 mg	Niet aanbevolen

1. Licht: GFR 60 tot 89 ml/min/1,73 m²; matig: GFR 30 tot 59 ml/min/1,73 m²; ernstig: GFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m².
2. Licht: Child-Pugh-klasse A; matig: Child-Pugh-klasse B.
3. Voor sterke CYP3A-remmers, zie rubriek 4.5

Geslacht

Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van geslacht.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van mirabegron bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

De tablet dient met vloeistof te worden ingenomen, in zijn geheel te worden doorgeslikt en niet te worden gekauwd, gedeeld of fijngemaakt. Deze mag met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierinsufficiëntie

Betmiga is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (GFR < 15 ml/min/1,73 m² of patiënten die hemodialyse nodig hebben) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiëntenpopulatie. De gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m²) zijn beperkt; op basis van een farmacokinetische studie (zie rubriek 5.2) wordt bij deze populatie een verlaging van de dosering naar 25 mg aanbevolen. Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m²) die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers krijgen (zie rubriek 4.5).

Leverinsufficiëntie

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

Hypertensie

Mirabegron kan de bloeddruk verhogen. De bloeddruk dient te worden gemeten bij aanvang en periodiek gedurende de behandeling met mirabegron, met name bij hypertensieve patiënten. De gegevens bij patiënten met hypertensie stadium 2 (systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg) zijn beperkt.

Patiënten met aangeboren of verworven QT-intervalverlenging

Er werd bij therapeutische doseringen van Betmiga geen klinisch relevante QT-intervalverlenging waargenomen in klinische studies (zie rubriek 5.1). Echter, aangezien er in deze studies geen patiënten zaten met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging of patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, is het effect van mirabegron op deze patiënten onbekend. Mirabegron dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten.

Patiënten met blaasuitgangobstructie en patiënten die worden behandeld met antimuscarinica voor OAB

In post-marketing ervaring bij patiënten die mirabegron gebruikten, is urineretentie gerapporteerd bij patiënten met blaasuitgangobstructie (BOO) en bij patiënten die werden behandeld met antimuscarinica voor OAB. Een gecontroleerde klinische veiligheidsstudie bij patiënten met blaasuitgangobstructie toonde geen verhoogd risico op urineretentie bij patiënten die werden behandeld met Betmiga; desondanks dient Betmiga met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een klinisch significante blaasuitgangobstructie. Betmiga dient ook met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met antimuscarinica voor OAB.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In vitro-gegevens

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

In vivo-gegevens

Interacties met andere geneesmiddelen

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

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

Effect van enzymremmers

De blootstelling aan mirabegron (AUC) was bij gezonde vrijwilligers 1,8 keer hoger in aanwezigheid van de sterke CYP3A/P-gp-remmer ketoconazol. Er is geen doseringsaanpassing nodig wanneer Betmiga wordt gecombineerd met remmers van CYP3A en/of P-gp. Echter, bij patiënten met lichte tot

matige nierinsufficiëntie (GFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m²) of lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse A) die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers, zoals itraconazol, ketoconazol, ritonavir en claritromycine krijgen, is de aanbevolen dosering 25 mg eenmaal daags met of zonder voedsel (zie rubriek 4.2). Betmiga wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (GFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m²) of patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse B) die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers krijgen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Effect van enzyminductoren

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

CYP2D6-polymorfisme

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

Effect van mirabegron op CYP2D6-substraten

Bij gezonde vrijwilligers is het remmend vermogen van mirabegron op CYP2D6 matig en de CYP2D6-activiteit herstelt binnen 15 dagen na stopzetting van mirabegron. Meervoudige eenmaaldaagse dosering van mirabegron IR resulteerde in een toename van 90% in de C_{max} en een toename van 229% in de AUC van een enkelvoudige dosering metoprolol. Meervoudige eenmaaldaagse dosering van mirabegron resulteerde in een toename van 79% in de C_{max} en een toename van 241% in de AUC van een enkelvoudige dosering desipramine.

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

Effect van mirabegron op transporteiwitten

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

Andere interacties

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Betmiga wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van Betmiga bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

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

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

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

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

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweg- infectie	Vaginale infectie Cystitis			
Psychische stoornissen					Slapeloos- heid* Verwarde toestand*
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn* Duizeligheid*				
Oogaandoeningen			Ooglid- oedeem		
Hartaandoeningen	Tachycardie	Palpitaties Atrium- fibrilleren			
Bloedvataandoeningen				Hypertensi- eve crisis*	
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijkheid* Obstipatie* Diarree*	Dyspepsie Gastritis	Lip- oedeem		
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Urticaria Huiduitslag Maculaire uitslag Papulaire uitslag Pruritus	Leukocyto- clastische vasculitis Purpura Angio- oedeem*		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Gewrichts- zwellings			
Nier- en urineweg- aandoeningen			Urine- retentie*		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Vulvovaginale pruritus			
Onderzoeken		Verhoogde bloeddruk GGT verhoogd ASAT verhoogd ALAT			

		verhoogd			
--	--	----------	--	--	--

*waargenomen tijdens post-marketing ervaring

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij urine-incontinentie, urinaire antispasmodica, ATC-code: G04BD12.

Werkingsmechanisme

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

Tijdens de urine-opslagfase, wanneer de urine zich in de blaas ophoopt, heeft sympathische zenuwstimulatie de overhand. Uit zenuwuiteinden komt noradrenaline vrij, wat voornamelijk leidt tot activatie van bèta-adrenoceptoren in de blaasmusculatuur, en zodoende tot relaxatie van het gladde spierweefsel in de blaas. Tijdens de urine-ledigingsfase wordt de blaas voornamelijk geïnnerveerd door het parasympathische zenuwstelsel. Acetylcholine wordt afgegeven door uiteinden van bekkenzenuwen en stimuleert de cholinerge M2- en M3-receptoren, wat leidt tot contractie van de blaas. De activatie van de M2-route remt ook de door bèta-3-adrenoceptoren geïnduceerde toename van cAMP. Daarom zou stimulatie van bèta-3-adrenoceptoren normaal gesproken het ledigingsproces niet mogen verstoren. Dit werd bevestigd bij ratten met gedeeltelijke urethrale obstructie, waarbij mirabegron de frequentie van 'non-voiding' contracties verlaagde zonder van invloed te zijn op het geplast volume per mictie, de ledigingsdruk (voiding pressure) of het volume van urineresidu.

Farmacodynamische effecten

Urodynamisch onderzoek

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

Effect op QT-interval

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

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

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

Effecten op polsfrequentie en bloeddruk bij patiënten met OAB

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

Effect op intra-oculaire druk (IOD)

Bij gezonde proefpersonen verhoogde mirabegron 100 mg eenmaal daags na 56 dagen behandeling de IOD niet. In een fase 1-studie waarin het effect van Betmiga op de IOD met behulp van Goldmann-applanatietonometrie werd beoordeeld bij 310 gezonde proefpersonen, was een dosering van mirabegron 100 mg niet inferieur t.o.v. placebo voor het primaire eindpunt van het behandelingsverschil in gemiddelde verandering van baseline tot dag 56 in proefpersoon-gemiddelde

IOD; de bovengrens van het tweezijdige 95% BI van het behandelingsverschil tussen mirabegron 100 mg en placebo was 0,3 mmHg.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

Tabel 2: Co-primaire en geselecteerde secundaire effectiviteitseindpunten aan het eind van behandeling voor gepoolde studies

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Co-primair)		
n	878	862
Gemiddelde baseline	2,73	2,71
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-1,10	-1,49
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	-0,40 (-0,58; -0,21)
p-waarde	--	< 0,001#
Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS) (Co-primair)		
n	1328	1324
Gemiddelde baseline	11,58	11,70
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-1,20	-1,75
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-waarde	--	< 0,001#
Gemiddeld geplast volume (ml) per mictie (FAS) (Secundair)		
n	1328	1322
Gemiddelde baseline	159,2	159,0
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	9,4	21,4
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-waarde	--	< 0,001#
Gemiddeld niveau van urgency (FAS) (Secundair)		
n	1325	1323
Gemiddelde baseline	2,39	2,42
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-0,15	-0,26
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-waarde	--	< 0,001#
Gemiddeld aantal urgency incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Secundair)		
n	858	834
Gemiddelde baseline	2,42	2,42
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-0,98	-1,38
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	-0,40 (-0,57; -0,23)
p-waarde	--	< 0,001#
Gemiddeld aantal urgency episodes van graad 3 of 4 per 24 uur (FAS) (Secundair)		
n	1324	1320
Gemiddelde baseline	5,61	5,80
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-1,29	-1,93
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-waarde	--	< 0,001#
Tevredenheid over de behandeling – visuele analoge schaal (FAS) (Secundair)		
n	1195	1189
Gemiddelde baseline	4,87	4,82
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	1,25	2,01
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-waarde	--	< 0,001*

Gepoolde studies bestonden uit studie 046 (Europa/Australië), 047 (Noord-Amerika [NA]) en 074 (Europa/NA).

† Kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht en studie.

* Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau zonder multipliciteitsaanpassing.

Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing.

FAS: Volledige analyseset, alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het baseline-dagboek en ten minste 1 dagboek met een mictiemeting voor een bezoek na baseline.

FAS-I: Subset van FAS die ook ten minste 1 incontinentie-episode in het baseline-dagboek had.

BI: Betrouwbaarheidsinterval

Tabel 3: Co-primaire en geselecteerde secundaire effectiviteitseindpunten aan het eind van behandeling voor studies 046, 047 en 074

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Co-primair)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Gemiddelde baseline	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,76; -0,08)
p-waarde	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS) (Co-primair)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Gemiddelde baseline	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,76; -0,08)
p-waarde	--	<0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Gemiddeld geplast volume (ml) per mictie (FAS) (Secundair)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Gemiddelde baseline	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo† (95% BI)	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
95% betrouwbaarheids-interval	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(6,3; 18,6)

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
p-waarde	--	<0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	<0,001#
Gemiddeld niveau van urgency (FAS) (Secundair)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Gemiddelde baseline	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,22; -0,06)
p-waarde	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Gemiddeld aantal urgency incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Secundair)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Gemiddelde baseline	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-0,65; -0,05)	(-0,38; 0,23)	--	(-0,72; -0,15)	--	(-0,69; -0,08)
p-waarde	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Gemiddeld aantal urgency episodes van graad 3 of 4 per 24 uur (FAS) (Secundair)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Gemiddelde baseline	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
95% betrouwbaarheids-interval	--	(-1,02; -0,18)	(-0,84; -0,00)	--	(-1,20; -0,30)	--	(-1,01; -0,16)
p-waarde	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Tevredenheid over de behandeling – visuele analoge schaal (FAS) (Secundair)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gemiddelde baseline	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% betrouwbaarheids-interval	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-waarde	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht en geografische regio.

* Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau zonder multipliciteitsaanpassing.

Statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing.

‡ Niet statistisch significant superieur t.o.v. placebo bij het 0,05-niveau met multipliciteitsaanpassing.

FAS: Volledige analyseset, alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het baseline-dagboek en ten minste 1 dagboek met een mictiemeting voor een bezoek na baseline.

FAS-I: Subset van FAS die ook ten minste 1 incontinentie-episode in het baseline-dagboek had.

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

Subjectieve verbetering in metingen m.b.t. gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

In de drie 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies resulteerde behandeling van de OAB-symptomen met mirabegron eenmaal daags in een statistisch significante verbetering t.o.v. placebo op de volgende metingen m.b.t. gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven: tevredenheid over de behandeling en symptoomhinder.

Werkzaamheid bij patiënten met of zonder voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB

Werkzaamheid werd aangetoond bij patiënten met en zonder voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB. Daarnaast toonde mirabegron werkzaamheid bij patiënten die eerder gestopt waren met de behandeling met antimuscarinica voor OAB vanwege onvoldoende effect (zie tabel 4).

Tabel 4: Co-primaire effectiviteitseindpunten voor patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB					
Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Gemiddelde baseline	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
95% betrouwbaarheidsinterval	--	(-0,81; -0,33)	--	(-0,90; -0,06)	(-0,52; 0,32)
Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Gemiddelde baseline	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
95% betrouwbaarheidsinterval	--	(-1,01; -0,47)	--	(-1,12; -0,25)	(-0,64; 0,23)
Patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB die waren gestopt vanwege onvoldoende effect					
Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Gemiddelde baseline	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
95% betrouwbaarheidsinterval	--	(-1,01; -0,38)	--	(-1,32; -0,19)	(-0,63; 0,50)
Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Gemiddelde baseline	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
95% betrouwbaarheidsinterval	--	(-0,99; -0,36)	--	(-1,15; -0,04)	(-0,64; 0,47)

Gepoolde studies bestonden uit 046 (Europa/Australië), 047 (Noord-Amerika [NA]) en 074 (Europa/NA).

† Kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht, studie, subgroep en subgroep naar behandelingsinteractie voor gepoolde studies en kleinste-kwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht, geografische regio, subgroep en subgroep naar behandelingsinteractie voor studie 046.

FAS: Volledige analyseset, alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het baseline-dagboek en ten minste 1 dagboek met een mictiemeting voor een bezoek na baseline.

FAS-I: Subset van FAS die ook ten minste 1 incontinentie-episode in het baseline-dagboek had.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om resultaten in te dienen van onderzoek met Betmiga in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij 'Behandeling van idiopathische overactieve blaas' en 'Behandeling van neurogene detrusoroveractiviteit' (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Effect van voedsel op absorptie

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

Distributie

Mirabegron wordt extensief gedistribueerd. Het verdelingsvolume bij steady state (V_{ss}) is ongeveer 1670 l. Mirabegron bindt zich (voor circa 71%) aan humane plasmaproteïnen en toont matige affiniteit voor albumine en alfa-1-zuur glycoproteïne. Mirabegron wordt naar erythrocyten gedistribueerd. *In vitro*-erythrocytconcentraties van ^{14}C -mirabegron waren ongeveer 2 keer zo hoog als in plasma.

Biotransformatie

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

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

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

CYP2D6-polymorfisme

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

Eliminatie

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

Leeftijd

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

Geslacht

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

Ras

De farmacokinetiek van mirabegron wordt niet beïnvloed door ras.

Nierinsufficiëntie

Na toediening van een enkelvoudige dosering van 100 mg Betmiga bij vrijwilligers met lichte nierinsufficiëntie (eGFR-MDRD 60 tot 89 ml/min/1,73 m²) namen de gemiddelde C_{\max} en AUC van mirabegron met 6% en 31% toe ten opzichte van die van vrijwilligers met een normale nierfunctie. Bij vrijwilligers met matige nierinsufficiëntie (eGFR-MDRD 30 tot 59 ml/min/1,73 m²) namen de C_{\max} en AUC respectievelijk met 23% en 66% toe. Bij vrijwilligers met ernstige nierinsufficiëntie (eGFR-MDRD 15 tot 29 ml/min/1,73 m²) waren de gemiddelde C_{\max} - en AUC-waarden 92% en 118% hoger. Mirabegron is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (GFR < 15 ml/min/1,73 m² of patiënten die hemodialyse nodig hebben).

Leverinsufficiëntie

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Macrogol 8.000 en 2.000.000
Hydroxypropylcellulose
Butylhydroxytolueen
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Betmiga 25 mg tabletten met verlengde afgifte

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8.000
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte

Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8.000
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de fles: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/alu-blisterverpakkingen in dozen met daarin 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 of 200 tabletten.
HDPE-flesjes met kindveilige sluiting van polypropyleen (PP) en silicagel als droogmiddel die 90 tabletten bevatten. Iedere doos bevat één flesje.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

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

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

EU/1/12/809/001 – 018

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2012

Datum van laatste verlenging: 18 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD/MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betmiga 25 mg tabletten met verlengde afgifte
mirabegron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg mirabegron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten met verlengde afgifte
20 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
50 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte
200 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de tablet in zijn geheel door. Niet fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

betmiga 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}

NN:

GEGEVENS DIE OP DE BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte
mirabegron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg mirabegron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 tabletten met verlengde afgifte
20 tabletten met verlengde afgifte
30 tabletten met verlengde afgifte
50 tabletten met verlengde afgifte
60 tabletten met verlengde afgifte
90 tabletten met verlengde afgifte
100 tabletten met verlengde afgifte
200 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de tablet in zijn geheel door. Niet fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betmiga 25 mg tabletten met verlengde afgifte
mirabegron

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte
mirabegron

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR FLESSEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betmiga 25 mg tabletten met verlengde afgifte
mirabegron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg mirabegron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de tablet in zijn geheel door. Niet fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Binnen 6 maanden na opening van de fles gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/12/809/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

betmiga 25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR FLESSEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte
mirabegron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg mirabegron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de tablet in zijn geheel door. Niet fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Binnen 6 maanden na opening van de fles gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/12/809/014

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

betmiga 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betmiga 25 mg tabletten met verlengde afgifte
mirabegron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg mirabegron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de tablet in zijn geheel door. Niet fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Binnen 6 maanden na opening van de fles gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/12/809/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte
mirabegron

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 50 mg mirabegron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

90 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Slik de tablet in zijn geheel door. Niet fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Binnen 6 maanden na opening van de fles gebruiken

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/12/809/014

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Betmiga 25 mg tabletten met verlengde afgifte **Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte** mirabegron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Betmiga en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Betmiga en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Betmiga bevat de werkzame stof mirabegron. Het middel is een blaasspierontspanner (een zogeheten bèta-3-adrenoceptor-agonist), die de activiteit van een overactieve blaas vermindert en de bijbehorende symptomen behandelt.

Betmiga wordt gebruikt voor het behandelen van de symptomen van een overactieve blaas bij volwassenen, zoals:

- plotseling sterke aandrang om te plassen ('urgency' genoemd);
- vaker dan normaal moeten plassen ('veelvuldig plassen');
- uw plas niet op kunnen houden ('aandringincontinentie').

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een zeer hoge ongecontroleerde bloeddruk.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u moeite heeft met het legen van uw blaas of een zwakke urinestraal heeft of als u andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van een overactieve blaas, zoals anticholinerge geneesmiddelen.
- als u nier- of leverproblemen heeft. Het kan zijn dat uw arts uw dosis moet verlagen of u moet adviseren om Betmiga niet in te nemen, vooral als u andere geneesmiddelen zoals itraconazol, ketoconazol (bij schimmelinfecties), ritonavir (bij HIV/AIDS) of claritromycine (bij bacteriële infecties) inneemt. Informeer uw arts over de geneesmiddelen die u gebruikt.
- als u op een ECG (hartfilmpje) een afwijking heeft die QT-verlenging wordt genoemd of als u een geneesmiddel gebruikt waarvan bekend is dat dit QT-verlenging veroorzaakt zoals:

- geneesmiddelen die worden gebruikt bij een afwijkend hartritme, zoals kinidine, sotalol, procaïnamide, ibutilide, flecaïnide, dofetilide en amiodaron;
- geneesmiddelen die worden gebruikt bij allergische rinitis (ontsteking van het neusslijmvlies);
- antipsychotica (geneesmiddelen tegen psychische aandoeningen), zoals thioridazine, mesoridazine, haloperidol en chloorpromazine;
- anti-infectiemiddelen, zoals pentamidine, moxifloxacin, erytromycine en claritromycine.

Mirabegron kan uw bloeddruk verhogen of uw bloeddruk verslechteren als u een voorgeschiedenis van hoge bloeddruk heeft. Het wordt aanbevolen dat uw arts uw bloeddruk controleert tijdens uw gebruik van mirabegron.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit is omdat de veiligheid en werkzaamheid van Betmiga bij deze leeftijdsgroep niet zijn vastgesteld.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Betmiga nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Betmiga kan de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden en andere geneesmiddelen kunnen de werking van dit geneesmiddel beïnvloeden.

- Vertel het aan uw arts als u gebruikmaakt van thioridazine (een geneesmiddel tegen psychische aandoeningen), propafenon of flecaïnide (geneesmiddelen tegen een afwijkend hartritme), imipramine of desipramine (geneesmiddelen tegen depressie). Het kan zijn dat de dosis van deze specifieke geneesmiddelen door uw arts moet worden aangepast.
- Vertel het aan uw arts als u gebruikmaakt van digoxine (een geneesmiddel tegen hartfalen of een afwijkend hartritme). De bloedconcentratie van dit geneesmiddel wordt door uw arts gemeten. Als de bloedconcentratie buiten het normale bereik is, kan uw arts de dosis digoxine aanpassen.
- Vertel het aan uw arts als u gebruikmaakt van dabigatran-etexilaat (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de kans op het verstopen van bloedvaten in de hersenen of in het lichaam door vorming van bloedstolsels te verminderen bij volwassen patiënten die een afwijkende hartslag (genaamd boezemfibrilleren) hebben in samenhang met andere risicofactoren). Het kan zijn dat de dosis van dit geneesmiddel door uw arts moet worden aangepast.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Dan mag u Betmiga niet innemen.

Als u borstvoeding geeft, dient u uw arts of apotheker om advies te vragen voordat u dit geneesmiddel inneemt. Dit geneesmiddel komt waarschijnlijk in uw moedermelk terecht. U dient samen met uw arts te besluiten of u Betmiga dient in te nemen of borstvoeding dient te geven. U mag het niet allebei doen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Er is geen informatie die erop duidt dat dit geneesmiddel uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te bedienen beïnvloedt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering is eenmaal daags één 50 mg tablet via de mond. Als u nier- of leverproblemen heeft, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet verlagen naar eenmaal daags één 25 mg tablet via de mond. U dient dit geneesmiddel met vloeistof in te nemen en de tablet in zijn geheel door te slikken. U mag de tablet niet fijnmaken of erop kauwen. Betmiga kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten hebt ingenomen dan is voorgeschreven of als iemand anders per ongeluk uw tabletten inneemt, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, apotheker of ziekenhuis voor advies.

Tot de symptomen van overdosering behoren bonzen van het hart, een versnelde hartslag en een verhoogde bloeddruk.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten om dit geneesmiddel in te nemen, dient u de gemiste dosis in te nemen zodra u eraan denkt. Als dit minder dan 6 uur voor uw volgende geplande dosis is, slaat u de dosis over en neemt u vervolgens uw geneesmiddel op het gebruikelijke tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u meerdere doses mist, dient u dit aan uw arts te vertellen en dient u het advies op te volgen dat aan u wordt gegeven.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet voortijdig met de behandeling met Betmiga als u niet onmiddellijk een effect merkt. Uw blaas heeft mogelijk wat tijd nodig om zich aan te passen. U moet uw tabletten blijven innemen. Stop niet met het innemen als uw blaasprobleem verbetert. Stoppen met de behandeling kan ertoe leiden dat de symptomen van een overactieve blaas terugkomen.

Stop niet met het gebruik van Betmiga zonder eerst met uw arts te praten, omdat uw symptomen van een overactieve blaas kunnen terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Eén van de ernstigste bijwerkingen kan bestaan uit een onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren). Dit is een soms voorkomende bijwerking (komt voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers), maar als deze bijwerking optreedt, dient u onmiddellijk met het gebruik van het geneesmiddel te stoppen en medisch advies in te winnen.

Als u hoofdpijn krijgt, in het bijzonder plotselinge, migraine-achtige (kloppende) hoofdpijn, moet u dat vertellen aan uw arts. Dit kunnen tekenen zijn van ernstige verhoogde bloeddruk.

Andere bijwerkingen zijn:

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Versnelde hartslag (tachycardie)
- Infectie van de wegen die urine vervoeren (urine­weginfecties)
- Misselijkheid
- Obstipatie
- Hoofdpijn
- Diarree
- Duizeligheid

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Blaasontsteking (cystitis)
- Duidelijk voelbare hartslag (hartkloppingen)
- Vaginale infectie
- Spijsverteringsklachten (dyspepsie)
- Ontsteking van de maag (gastritis)
- Zwelling van de gewrichten
- Jeukende vulva of vagina (vulvovaginale pruritus)
- Verhoogde bloeddruk
- Verhoogde leverenzymen (GGT, ASAT en ALAT)
- Jeuk, huiduitslag of netelroos (urticaria, huiduitslag, maculaire uitslag, papulaire uitslag, pruritus)

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

- Zwelling van de oogleden (ooglid-oedeem)
- Zwelling van de lippen (lip-oedeem)
- Zwelling van de diepere lagen van de huid veroorzaakt door vocht­ophoping, dat op elke plaats van het lichaam kan optreden, waaronder het gezicht, de tong of de keel, en moeilijkheden kan veroorzaken bij het ademen (angio-oedeem)
- Kleine paarse vlekjes op de huid (purpura)
- Ontsteking van bloedvaatjes, voornamelijk van de huid (leukocytoclastische vasculitis)
- Onvermogen om de blaas helemaal te legen (urineretentie)

Zeer zelden voorkomende bijwerking (komt voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- Hypertensieve crisis

Niet bekende bijwerking (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Slapeloosheid
- Verwardheid

Betmiga kan de kans op het niet kunnen legen van uw blaas vergroten als u een obstructie (vernauwing) van de blaasuitgang heeft of als u andere geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van een overactieve blaas. Neem direct contact op met uw arts als u niet in staat bent om uw blaas te legen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluit­er staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, de doordrukstrip of de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Nadat de fles voor het eerst is geopend, kunnen de tabletten gedurende 6 maanden worden bewaard.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mirabegron.
Betmiga 25 mg tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet bevat 25 mg mirabegron.
Betmiga 50 mg tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet bevat 50 mg mirabegron.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: macrogolen, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytolueen, magnesiumstearaat
Filmomhulling: hypromellose, macrogol, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172) (alleen bij 25 mg tablet).

Hoe ziet Betmiga eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Betmiga 25 mg filmomhulde tabletten met verlengde afgifte zijn ovale, bruine filmomhulde tabletten, gemerkt met het bedrijfslogo en '325' op dezelfde zijde.

Betmiga 50 mg filmomhulde tabletten met verlengde afgifte zijn ovale, gele filmomhulde tabletten, gemerkt met het bedrijfslogo en '355' op dezelfde zijde.

Betmiga is verkrijgbaar in aluminium-aluminium doordrukstrips in verpakkingen die 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 of 200 tabletten bevatten en in flessen van Hogedichtheid Polyethyleen (HDPE) met silicagel droogmiddel en kindveilige afsluitingen die 90 tabletten bevatten.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in uw land verkrijgbaar. Het kan zijn dat de fles in uw land niet verkrijgbaar is.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Lietuva
Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 01

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

E.J. Busuttill Ltd.
Tel: +356 21447184

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

United Kingdom
Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0) 203 379 8700

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor mirabegron, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De houder van de handelsvergunning heeft de gevallen van verwarde toestand cumulatief beoordeeld aan de hand van de HLT deliriums (incl. verwardheid). Van de 138 geïdentificeerde gevallen beschouwde de houder van de handelsvergunning geen enkele als indexgeval en werden er slechts 55 gevallen geclassificeerd als informatief. Van deze informatieve gevallen werden slechts 14 in detail beschreven, aangezien deze zijn beschouwd als informatieve positieve gevallen. Van deze gevallen begonnen bij 9 patiënten de symptomen van verwardheid binnen een week na het starten met mirabegron en al deze patiënten hadden een positieve dechallenge. Ze herstelden binnen korte tijd na het staken van mirabegron. In een geval was er ook een bevestigde positieve rechallenge van de symptomen nadat drie keer gestart werd met mirabegron. Daarnaast was er onder de gevallen die de houder van de handelsvergunning als informatieve 'confounded' gevallen beschouwde één geval waarbij de verwarring verergerde 2 dagen na het starten met mirabegron en waarbij de medische voorgeschiedenis een vergelijkbare episode bevatte die optrad 2 maanden voorafgaand aan de melding die gedaan werd na het starten met mirabegron.

Cumulatief en op basis van de overzichtstabellen was verwarde toestand de meest gemelde ernstige psychische stoornis (37 ernstige gevallen, 18,5% van alle gemelde ernstige psychische stoornissen).

Samenvattend: hoewel er bij de meerderheid van de patiënten sprake was van vooraf bestaande medische aandoeningen of gelijktijdig gebruik van medicatie die verwarde toestand kan veroorzaken, zijn er een aantal gevallen met een korte tijd tot aanvang van de symptomen en een positieve dechallenge en twee gevallen met een positieve rechallenge (één bevestigd en één vermoed). Volgens de informatie in EVDas gaat het in de meeste gevallen om oudere patiënten, maar niet in alle gevallen. Daarnaast is het gebruik van mirabegron onder ouderen hoog, zoals blijkt uit de postmarketinggegevens over blootstelling zoals weergegeven in de PSUR.

Na beoordeling van alle gegevens is de conclusie dan ook dat 'verwarde toestand' opgenomen dient te worden in rubriek 4.8 van de SPC met frequentie 'niet bekend'.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor mirabegron is het CHMP van mening dat de batenrisicoverhouding van het geneesmiddel dat mirabegron bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.