

**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, gemarkerd met het bedrijfslogo en '325' op dezelfde zijde.

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

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Overactieve blaas bij volwassenen

Betmiga tabletten met verlengde afgifte zijn geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van aandrang (urgency), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze kunnen voorkomen bij volwassen patiënten met een overactieve blaas (OAB) syndroom.

#### Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten

Betmiga tabletten met verlengde afgifte zijn geïndiceerd voor de behandeling van neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

#### Overactieve blaas

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

#### Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten

Betmiga tabletten met verlengde afgifte of Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte kunnen op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt worden toegediend aan pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar met NDO. De tabletten met verlengde afgifte kunnen worden toegediend aan patiënten die 35 kg of meer wegen; het granulaat voor suspensie

voor oraal gebruik met verlengde afgifte wordt aanbevolen voor patiënten die minder dan 35 kg wegen. Patiënten die een dosis van 6 ml suspensie voor oraal gebruik toegediend krijgen, kunnen worden overgezet naar de 25 mg tablettdosis en patiënten die een dosis van 10 ml suspensie voor oraal gebruik toegediend krijgen, kunnen worden overgezet naar de 50 mg tablettdosis.

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

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

### Bijzondere populaties

#### *Nier- en leverfunctiestoornissen*

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

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

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

Parameter	Classificatie	Dosering (mg)
Nierfunctiestoornis <sup>(1)</sup>	Licht/matig*	50
	Ernstig**	25
	ESRD	Niet aanbevolen
Leverfunctiestoornis <sup>(2)</sup>	Licht*	50
	Matig**	25
	Ernstig	Niet aanbevolen

1. Licht/matig: eGFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ernstig: eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESDR: eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

2. Licht: Child-Pugh-klasse A; matig: Child-Pugh-klasse B; ernstig: Child-Pugh-klasse C.

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

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

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

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

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

1. Licht/matig: eGFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ernstig: eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESDR: eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis.

2. Licht: Child-Pugh-klasse A; matig: Child-Pugh-klasse B; ernstig: Child-Pugh-klasse C.

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

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

### *Geslacht*

Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van geslacht.

### *Pediatrische patiënten*

#### Overactieve blaas

De veiligheid en werkzaamheid van mirabegron bij kinderen jonger dan 18 jaar met OAB zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Neurogene detrusoroveractiviteit

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

### Wijze van toediening

#### *Overactieve blaas bij volwassenen*

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

#### *Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten*

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

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Nierfunctiestoornis

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

#### Leverfunctiestoornis

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

#### Hypertensie

##### *Overactieve blaas bij volwassenen*

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

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

##### *Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten*

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

#### Patiënten met aangeboren of verworven QT-intervalverlenging

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

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

In postmarketingervaring bij patiënten die mirabegron gebruikten, is urineretentie gerapporteerd bij patiënten met blaasuitgangobstructie (BOO) en bij patiënten die werden behandeld met antimuscarinica voor OAB. Een gecontroleerde klinische veiligheidsstudie bij patiënten met BOO toonde geen verhoogde urineretentie bij patiënten die werden behandeld met Betmiga; desondanks dient Betmiga met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een klinisch significante BOO. 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 cytochrome 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 een lichte tot matige nierfunctiestoornis (eGFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers, zoals itraconazol, ketoconazol, ritonavir en claritromycine krijgen, is de aanbevolen dosering 25 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.2). Betmiga wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of patiënten met een matige leverfunctiestoornis (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.

##### *Effect van CYP2D6-polymorfisme*

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

##### *Effect van mirabegron op CYP2D6-substraten*

Bij gezonde vrijwilligers is het remmend vermogen van mirabegron op CYP2D6 matig en herstelt de CYP2D6-activiteit binnen 15 dagen na stopzetting van mirabegron. Meervoudige eenmaal daagse dosering van mirabegron IR resulteerde in een toename van 90% in de C<sub>max</sub> en een toename van 229% in de AUC van een enkelvoudige dosering metoprolol. Meervoudige eenmaal daagse dosering van mirabegron resulteerde in een toename van 79% in de C<sub>max</sub> 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 transport eiwitten*

Mirabegron is een zwakke remmer van P-gp. Bij gezonde vrijwilligers verhoogde mirabegron de C<sub>max</sub> en AUC van het P-gp-substraat digoxine respectievelijk met 29% en 27%. Bij patiënten waar gestart wordt met een combinatie van mirabegron en digoxine, dient in eerste instantie de laagste dosering voor digoxine te worden voorgeschreven. Serumconcentraties van digoxine dienen te worden gemonitord en gebruikt voor titratie van de digoxinedosering om het gewenste klinische effect te bereiken. Wanneer 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. Doseringsaanpassing wordt niet aanbevolen.

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

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

#### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mirabegron bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Betmiga 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 volwassen 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 gemelde bijwerkingen voor volwassen 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 waren, onder andere, atriumfibrilleren (0,2%).

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

### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

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

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), 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.

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

\*waargenomen tijdens post-marketing ervaring

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid van mirabegron tabletten en suspensie voor oraal gebruik is geëvalueerd bij 86 pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar met NDO in een 52 weken durende, open-label, baselinegecontroleerde, multicentrische dosistitratiestudie. De vaakst gemelde

bijwerkingen die bij de pediatricische patiënten werden waargenomen, waren urineweginfectie, obstipatie en misselijkheid.

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

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

#### **4.9 Overdosering**

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

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

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

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

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

## Farmacodynamische effecten

### *Urodynamisch onderzoek*

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

### *Effect op QT-interval*

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

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

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

### *Effecten op polsfrequentie en bloeddruk bij volwassen patiënten met OAB*

Bij OAB-patiënten (gemiddelde leeftijd 59 jaar) in drie 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies die 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 mm Hg of minder in systolische bloeddruk/diastolische bloeddruk (SBD/DBD) waargenomen. De veranderingen in polsfrequentie en bloeddruk zijn omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

### *Effecten op de bloeddruk bij pediatrische patiënten met NDO*

Bij pediatrische patiënten kan mirabegron de bloeddruk verhogen. De bloeddrukverhoging kan bij kinderen (van 3 tot jonger dan 12 jaar) groter zijn dan bij adolescenten (van 12 tot jonger dan 18 jaar).

De bloeddruk dient te worden gemeten bij aanvang en periodiek gedurende de behandeling met mirabegron.

#### *Effect op intra-oculaire druk (IOD)*

Bij gezonde volwassen proefpersonen verhoogde mirabegron 100 mg eenmaal daags na 56 dagen behandeling de IOD niet. In een fase 1-studie waarin het effect van 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 mm Hg.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Overactieve blaas bij volwassen patiënten*

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

De co-primaire effectiviteitseindpunten waren (1) verandering van baseline tot eind van behandeling in het gemiddelde aantal episodes van incontinentie per 24 uur en (2) verandering van baseline tot eind van behandeling in het gemiddelde aantal micties per 24 uur, op basis van een 3-daags mictiedagboek. Mirabegron toonde in vergelijking met placebo statistisch significant grotere verbeteringen op zowel de co-primaire eindpunten als op secundaire eindpunten (zie tabel 3 en 4).

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

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Co-primair)</b>		
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‡
<b>Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS) (Co-primair)</b>		
n	1.328	1.324
Gemiddelde baseline	11,58	11,70
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,20	-1,75
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-waarde	--	< 0,001‡
<b>Gemiddeld uitgescheiden volume (ml) per mictie (FAS) (Secundair)</b>		
n	1.328	1.322
Gemiddelde baseline	159,2	159,0
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	9,4	21,4
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-waarde	--	< 0,001‡
<b>Gemiddelde mate van urgency (FAS) (Secundair)</b>		
n	1.325	1.323
Gemiddelde baseline	2,39	2,42
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-0,15	-0,26
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-waarde	--	< 0,001‡
<b>Gemiddeld aantal urgency incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Secundair)</b>		
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‡
<b>Gemiddeld aantal urgency-episodes van graad 3 of 4 per 24 uur (FAS) (Secundair)</b>		
n	1.324	1.320
Gemiddelde baseline	5,61	5,80
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,29	-1,93
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-waarde	--	< 0,001‡
<b>Tevredenheid over de behandeling – visuele analoge schaal (FAS) (Secundair)</b>		
n	1.195	1.189
Gemiddelde baseline	4,87	4,82
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	1,25	2,01
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95% BI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-waarde	--	< 0,001†

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

\* Kleinstekwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht en studie.

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

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

FAS: Volledige analyseset (*Full Analysis Set*), alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het 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 4: Co-primaire en geselecteerde secundaire effectiviteitseindpunten aan het eind van behandeling voor studies 046, 047 en 074 bij volwassenen**

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Co-primair)</b>							
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‡
<b>Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS) (Co-primair)</b>							
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‡
<b>Gemiddeld uitgescheiden volume (ml) per mictie (FAS) (Secundair)</b>							
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	--	(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
interval							
p-waarde	--	<0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	<0,001‡
<b>Gemiddelde mate van urgency (FAS) (Secundair)</b>							
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§
<b>Gemiddeld aantal urgency incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Secundair)</b>							
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§
<b>Gemiddeld aantal urgency episodes van graad 3 of 4 per 24 uur (FAS) (Secundair)</b>							
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§
<b>Tevredenheid over de behandeling – visuele analoge schaal (FAS) (Secundair)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gemiddelde baseline	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95% betrouwbaarheids -interval	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-waarde	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

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

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

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

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

FAS: Volledige analyseset (*Full Analysis Set*), alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het 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 5).

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

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
<b>Patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB</b>					
<b>Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I)</b>					
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)
<b>Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS)</b>					
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)
<b>Patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB die waren gestopt vanwege onvoldoende effect</b>					
<b>Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I)</b>					
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)
<b>Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS)</b>					
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).

\* Kleinstekwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht, studie, subgroep en subgroep naar behandelingsinteractie voor gepoolde studies en kleinstekwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht, geografische regio, subgroep en subgroep naar behandelingsinteractie voor studie 046.

FAS: Volledige analyseset (*Full Analysis Set*), alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het baseline-dagboek en ten minste 1 dagboek met een mictiemeting voor een bezoek na baseline. FAS-I: Subset van FAS die ook ten minste 1 incontinentie-episode in het baseline-dagboek had.

### *Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten*

De werkzaamheid van mirabegron tabletten en suspensie voor oraal gebruik is geëvalueerd in een 52 weken durende, open-label, baselinegecontroleerde, multicentrische dosistitratiestudie voor de behandeling van NDO bij pediatrische patiënten. De patiënten waren gediagnosticeerd met NDO met onwillekeurige detrusorcontracties waarbij de detrusordruk met meer dan 15 cm H<sub>2</sub>O was toegenomen, en pasten schone intermitterende katheterisatie ('clean intermittent catheterisation', CIC) toe. Patiënten ≥ 35 kg kregen tabletten en patiënten < 35 kg (of ≥ 35 kg, maar niet in staat om tabletten te verdragen) kregen suspensie voor oraal gebruik. Alle patiënten kregen mirabegron eenmaal daags oraal toegediend met voedsel. De aanvangsdosis (PED25) was een tablet van 25 mg of 3 tot 6 ml suspensie voor oraal gebruik (afhankelijk van het gewicht van de patiënt). Deze dosis werd getitreerd naar PED50, een tablet van 50 mg of 6 tot 11 ml suspensie voor oraal gebruik (afhankelijk van het lichaamsgewicht). De dosistitratieperiode duurde maximaal 8 weken, gevolgd door een dosisonderhoudsperiode van ten minste 52 weken.

In totaal kregen 86 patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar mirabegron. Van hen maakten 71 patiënten de behandeling af tot en met week 24 en maakten 70 patiënten 52 weken behandeling af. In totaal werden bij 68 patiënten geldige urodynamische metingen uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid. De studiepopulatie omvatte 39 (45,3%) mannelijke en 47 (54,7%) vrouwelijke patiënten. De geoptimaliseerde onderhoudsdosis in deze onderzoekspopulatie omvatte 94% van de patiënten met de maximale dosis en 6% van de patiënten met de aanvangsdosis.

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

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

**Tabel 6: Primair werkzaamheidseindpunt bij pediatrische patiënten met NDO**

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

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

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

**Tabel 7: Secundaire werkzaamheidseindpunten bij pediatrische patiënten met NDO**

Parameter	Kinderen van 3 tot < 12 jaar (N=43)* Gemiddelde (SD)	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar (N=25)* Gemiddelde (SD)
<b>Blaascompliantie (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Baseline	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Week 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Verandering t.o.v. baseline	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)
<b>Aantal overactieve detrusorcontracties (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Baseline	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Week 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Verandering t.o.v. baseline	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
<b>Detrusordruk (cm H<sub>2</sub>O) aan het eind van blaasvulling†</b>		
Baseline	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Week 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Verandering t.o.v. baseline	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
<b>Blaasvolume voorafgaand aan eerste detrusorcontractie (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Baseline	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Week 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Verandering t.o.v. baseline	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
<b>Maximaal gekatheteriseerd urinevolume per dag (ml)†</b>		
Baseline	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Week 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Verandering t.o.v. baseline	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
<b>Aantal urineverlies-episodes per dag†</b>		
Baseline	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Week 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Verandering t.o.v. baseline	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

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

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

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

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

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

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

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

### Pediatrische patiënten

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

#### *Volwassenen*

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

### *Pediatrische patiënten*

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

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

#### Effect van voedsel op absorptie

##### *Volwassenen*

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

##### *Pediatrische patiënten*

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

#### Distributie

##### *Volwassenen*

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

##### *Pediatrische patiënten*

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

#### Biotransformatie

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

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

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

#### *CYP2D6-polymorfisme*

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

#### Eliminatie

##### *Volwassenen*

De totale lichaamsclaring ( $CL_{tot}$ ) uit plasma is ongeveer 57 l/uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is ongeveer 50 uur. De renale claring ( $CL_R$ ) 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.

##### *Pediatrische patiënten*

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

#### Leeftijd

##### *Volwassenen*

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

### *Pediatrische patiënten*

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

### Geslacht

#### *Volwassenen*

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

#### *Pediatrische patiënten*

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

### Ras

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

### Nierfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige dosering van 100 mg Betmiga bij volwassen vrijwilligers met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR-MDRD 60 tot 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) namen de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC van mirabegron met 6% en 31% toe ten opzichte van die van volwassen vrijwilligers met een normale nierfunctie. Bij volwassen vrijwilligers met een matige nierfunctiestoornis (eGFR-MDRD 30 tot 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) namen de  $C_{max}$  en AUC respectievelijk met 23% en 66% toe. Bij volwassen vrijwilligers met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR-MDRD 15 tot 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) waren de gemiddelde  $C_{max}$ - en AUC-waarden 92% en 118% hoger. Mirabegron is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of patiënten die hemodialyse nodig hebben.

### Leverfunctiestoornis

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

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Mirabegron had geen waarneembaar effect op de concentratie gonadotrope hormonen of geslachtssteroiden. Daarnaast werden er geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij

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

Het totale veiligheidsprofiel bij jonge ratten was vergelijkbaar met dat bij volwassen dieren. Uit veiligheidsstudies met herhaalde dosering bij jonge ratten bleek geen effect op lichamelijke ontwikkeling of seksuele rijping. De toediening van mirabegron vanaf het spenen tot en met de seksuele rijping had geen effect op het paringsvermogen, de vruchtbaarheid of de embryonale/foetale ontwikkeling. De toediening van mirabegron versterkte de lipolyse en verhoogde de voedselinname van jonge ratten.

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Kern van de tablet

Macrogol 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

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Al/Al-blisterverpakkingen in dozen met daarin 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 of 200 tabletten.

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 – 006  
EU/1/12/809/008 - 013  
EU/1/12/809/015 - 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**

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

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Betmiga 8 mg/ml granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén fles bevat 8,3 g mirabegron granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte (830 mg mirabegron).

Na reconstitutie bevat 1 fles 105 ml suspensie voor oraal gebruik. Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 8 mg mirabegron.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 0,5 mg ethylparahydroxybenzoaat (E214)

Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 1,4 mg methylparahydroxybenzoaat (E218)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte.

Geelwit granulaat.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte is geïndiceerd voor de behandeling van neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Aan pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar met NDO kunnen Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte of Betmiga tabletten met verlengde afgifte worden toegediend, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt.

De aanbevolen dosering van Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte wordt vastgesteld op basis van het gewicht van de patiënt. De dosis dient eenmaal daags met voedsel te worden toegediend. De behandeling dient te worden gestart met de aanbevolen aanvangsdosering. Daarna kan de dosering worden verhoogd tot de laagste effectieve dosis. De maximale dosis mag niet worden overschreden. Patiënten die gedurende de behandeling een gewicht van 35 kg of meer bereiken, kunnen van suspensie voor oraal gebruik worden overgezet op tabletten, indien ze tabletten kunnen doorslikken. Patiënten die een dosis van 6 ml suspensie voor oraal gebruik gebruiken kunnen worden overgezet naar de 25 mg tablet dosis en patiënten die een dosis van 10 ml suspensie voor oraal gebruik gebruiken kunnen worden overgezet naar de 50 mg tablet dosis. Tijdens langdurige behandeling dienen patiënten periodiek te worden beoordeeld met het oog op voortzetting van de behandeling en eventuele doseringsaanpassing, ten minste jaarlijks of vaker, indien geïndiceerd.

De volgende tabel bevat de doseringen voor de suspensie voor oraal gebruik op basis van lichaamsgewicht.

**Tabel 1: Aanbevelingen voor de dagelijkse dosering van suspensie voor oraal gebruik voor pediatrische NDO-patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar, op basis van lichaamsgewicht van de patiënt**

Lichaamsgewicht (kg)	Aanvangsdosis (ml)	Maximale dosis (ml)
11 tot < 22	3	6
22 tot < 35	4	8
≥ 35	6	10

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

#### Speciale populaties

##### *Nier- en leverfunctiestoornis*

Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte gebruik is niet onderzocht bij patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD) (*estimated glomerular filtration rate* (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), patiënten die hemodialyse nodig hebben of patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiëntenpopulaties (zie rubriek 4.4 en 5.2).

De volgende tabel bevat aanbevelingen voor de dagelijkse dosering voor pediatrische NDO-patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar met een nier- of leverfunctiestoornis, op basis van lichaamsgewicht (zie rubriek 4.4 en 5.2).

**Tabel 2: Aanbevelingen voor de dagelijkse dosering van suspensie voor oraal gebruik voor pediatrische NDO-patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar met een nier- of leverfunctiestoornis, op basis van lichaamsgewicht van de patiënt**

Parameter	Classificatie	Lichaamsgewicht (kg)	Aanvangsdosis (ml)	Maximale dosis (ml)
Nierfunctiestoornis <sup>(1)</sup>	Licht/matig*	11 tot < 22	3	6
		22 tot < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Ernstig**	11 tot < 22	3	3
		22 tot < 35	4	4
		≥ 35	6	6
Leverfunctiestoornis <sup>(2)</sup>	Licht*	ESRD		
		Niet aanbevolen		
		11 tot < 22	3	6
	Matig**	22 tot < 35	4	8
		≥ 35	6	10
		11 tot < 22	3	3
		22 tot < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Ernstig	Niet aanbevolen		

1. Licht/matig: eGFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ernstig: eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; ESDR: eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een licht tot matige nierfunctiestoornis.

2. Licht: Child-Pugh-klasse A; matig: Child-Pugh-klasse B; ernstig: Child-Pugh-klasse C.

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

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

#### *Geslacht*

Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van geslacht.

#### *Pediatrische patiënten*

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

#### Wijze van toediening

Mirabegron granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte is bestemd voor oraal gebruik en dient eenmaal daags met voedsel te worden ingenomen.

Het granulaat dient vóór toediening te worden gereconstitueerd met 100 ml water. Indien een maatbekertje meegeleverd is, dient hiermee de hoeveelheid water te worden afgemeten die nodig is voor reconstitutie. Instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening worden vermeld in rubriek 6.6. Na reconstitutie is de suspensie voor oraal gebruik een licht bruinige suspensie.

De doseerspuit voor orale toediening en adapter die worden meegeleverd met Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte, dienen gebruikt te worden voor het afmeten en toedienen van de juiste dosis.

#### **4.3 Contra-indicaties**

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Nierfunctiestoornis

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

##### Leverfunctiestoornis

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

##### Hypertensie

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

## Patiënten met aangeboren of verworven QT-intervalverlenging

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

## Patiënten met blaasuitgangobstructie en patiënten die worden behandeld met antimuscarinica voor overactieve blaas (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 (BOO) toonde geen verhoogde urineretentie bij patiënten die werden behandeld met mirabegron; desondanks dient mirabegron met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een klinisch significante BOO. Mirabegron dient ook met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die worden behandeld met antimuscarinica voor OAB.

## Hulpstoffen

Mirabegron granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte bevat ethylparahydroxybenzoaat (E214) en methylparahydroxybenzoaat (E218). Dit kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml suspensie voor oraal gebruik, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **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, uridine difosfaat-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 geneesmiddelinteracties 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/Pgp-premmer ketoconazol. Er is geen doseringsaanpassing nodig wanneer mirabegron wordt gecombineerd met remmers van CYP3A en/of Pgp. Echter, bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (eGFR 30 tot 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of lichte leverfunctiestoornis (Child Pughklasse A) die gelijktijdig sterke CYP3A-remmers, zoals itraconazol, ketoconazol, ritonavir en claritromycine krijgen, is de aanbevolen dosering niet meer dan de aanvangsdosis (zie rubriek 4.2). Mirabegron wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15 tot 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child Pughklasse 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.

### *Effect van CYP2D6-polymorfisme*

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

### *Effect van mirabegron op CYP2D6-substraten*

Bij gezonde vrijwilligers is het remmend vermogen van mirabegron op CYP2D6 matig en herstelt de CYP2D6-activiteit binnen 15 dagen na stopzetting van mirabegron. Meervoudige eenmaaldaagse dosering van mirabegron IR resulteerde in een toename van 90% in de C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> en AUC van het P-gp-substraat digoxine respectievelijk met 29% en 27%. Bij patiënten waar gestart wordt met een combinatie van mirabegron en digoxine, dient in eerste instantie de laagste dosering voor digoxine te worden voorgeschreven. Serumconcentraties van digoxine dienen te worden gemonitord en gebruikt voor titratie van de digoxinedosering om het gewenste klinische effect te bereiken. Wanneer mirabegron gecombineerd wordt met gevoelige P-gp-substraten zoals dabigatran, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid tot remming van P-gp door mirabegron.

### *Andere interacties*

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

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

### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mirabegron bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductotoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte 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 granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte 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 granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De vaakst gemelde bijwerkingen voor volwassen patiënten die met mirabegron 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 mirabegron 50 mg kregen. Tachycardie leidde tot stopzetting bij 0,1% van de patiënten die mirabegron 50 mg kregen. De frequentie van urineweginfecties was 2,9% bij patiënten die mirabegron 50 mg kregen. Urineweginfecties leidden bij geen van de patiënten die mirabegron 50 mg kregen tot stopzetting. Ernstige bijwerkingen waren, onder andere, atriumfibrilleren (0,2%).

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

#### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

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

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), 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					Slapeloosheid * Verwarde toestand*
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn* Duizeligheid*				
Oogaandoeningen			Ooglidooedeem		
Hartaandoeningen	Tachycardie	Palpitaties Atrium- fibrilleren			
Bloedvat- aandoeningen				Hypertens ieve crisis*	
Maagdarmstelsel- aandoeningen	Misselijkheid* Obstipatie* Diarree*	Dyspepsie Gastritis	Lipoedeem		
Lever- en galaandoeningen		GGT verhoogd ASAT verhoogd ALAT verhoogd			
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Urticaria Huiduitslag Maculaire rash Papulaire rash Pruritus	Leukocytoclasti sche vasculitis Purpura Angio-oedeem *		
Skeletspierstelsel- en bindweefselaan-		Gewrichtszw elling			

doeningen					
Nier- en urineweg-aandoeningen			Urineretentie*		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Vulvovaginale pruritus			
Onderzoeken		Verhoogde bloeddruk			

\*waargenomen tijdens post-marketing ervaring

### Pediatrische patiënten

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

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

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevuld. 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 volwassen vrijwilligers toegediend in enkelvoudige doseringen tot 400 mg. Bij deze dosering waren de gemelde bijwerkingen onder andere palpitaties (bij 1 van de 6 proefpersonen) en een verhoogde polsfrequentie van meer dan 100 slagen per minuut (bpm) (bij 3 van de 6 proefpersonen). Meervoudige doseringen mirabegron tot 300 mg per dag gedurende 10 dagen zorgden voor een verhoogde polsfrequentie en systolische bloeddruk toen deze werden toegediend aan gezonde volwassen vrijwilligers.

De behandeling van overdosering moet symptomatisch en ondersteunend 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: Urologische middelen, middelen bij mictiefrequentie en urine-incontinentie, ATC-code: G04BD12.

### Werkingsmechanisme

Mirabegron is een krachtige en selectieve bèta-3-adrenoceptor-agonist. Mirabegron toonde relaxatie van het gladde spierweefsel van de blaas bij geïsoleerd weefsel van ratten en mensen, verhoogde

concentraties cyclisch adenosine-monofosfaat (cAMP) in blaasweefsel van ratten, en een blaasontspannend effect in urineblaasfunctie-modellen bij ratten. In ratmodellen van blaasoveractiviteit verhoogde mirabegron het gemiddeld uitgescheiden volume per mictie en verlaagde mirabegron de frequentie van ‘non-voiding’ contracties, zonder invloed te hebben op de ledigingsdruk (voiding pressure) of 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 M<sub>2</sub>- en M<sub>3</sub>-receptoren, wat leidt tot contractie van de blaas. De activatie van de M<sub>2</sub>-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 verstören. Dit werd bevestigd bij ratten met gedeeltelijke urethrale obstructie, waarbij mirabegron de frequentie van ‘non-voiding’ contracties verlaagde zonder van invloed te zijn op het uitgescheiden volume per mictie, de ledigingsdruk (voiding pressure) of het volume aan urineresidu.

### Farmacodynamische effecten

#### *Urodynamisch onderzoek*

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

#### *Effect op QT-interval*

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

In een gedegen QT (TQT)-studie (n=164 gezonde mannelijke en n=153 gezonde vrouwelijke vrijwilligers met een gemiddelde leeftijd van 33 jaar) werd het effect geëvalueerd van herhaalde orale toediening van mirabegron bij de aangegeven dosering (50 mg eenmaal daags) en twee supra-therapeutische doseringen (100 en 200 mg eenmaal daags) op het QTcI-interval. 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 moment meer dan 10 msec voor het grootste 'time-matched' gemiddelde verschil t.o.v. placebo in het QTcI-interval. Bij vrouwen die mirabegron in de dosering van 50 mg toegediend kregen, was het gemiddelde verschil t.o.v. placebo in het QTcI-interval 5 uur na toediening 3,67 msec (bovengrens van het eenzijdige 95%-BI 5,72 msec). Bij mannen was het verschil 2,89 msec (bovengrens van het eenzijdige 95%-BI 4,90 msec). Bij een mirabegron-dosering van 200 mg was het QTcI-interval bij mannen op geen enkel moment groter dan 10 msec, terwijl bij vrouwen de bovengrens van het eenzijdige 95%-BI tussen 0,5-6 uur 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 deze TQT-studie verhoogde mirabegron de hartfrequentie op het ECG op een dosisafhankelijke wijze binnen het hele onderzochte doseringsbereik van 50 mg tot 200 mg. Het maximale gemiddelde verschil in hartfrequentie t.o.v. placebo varieerde bij gezonde proefpersonen van 6,7 bpm bij mirabegron 50 mg tot 17,3 bpm bij mirabegron 200 mg.

#### *Effecten op polsfrequentie en bloeddruk bij volwassen patiënten met OAB*

Bij OAB-patiënten (gemiddelde leeftijd 59 jaar) in drie 12 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studies die mirabegron 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 mm Hg of minder in systolische bloeddruk/diastolische bloeddruk (SBD/DBD) waargenomen. De veranderingen in polsfrequentie en bloeddruk zijn omkeerbaar na stopzetting van de behandeling.

#### *Effecten op de bloeddruk bij pediatrische patiënten met NDO*

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

#### *Effect op intraoculaire druk (IOD)*

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

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### *Overactieve blaas bij volwassen patiënten*

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

De co-primaire effectiviteitseindpunten waren (1) verandering van baseline tot eind van behandeling in het gemiddelde aantal episodes van incontinentie per 24 uur en (2) verandering van baseline tot eind van behandeling in het gemiddelde aantal micties per 24 uur, op basis van een 3-daags mictiedagboek. Mirabegron toonde in vergelijking met placebo statistisch significant grotere verbeteringen op zowel de co-primaire eindpunten als op secundaire eindpunten (zie tabel 3 en 4).

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

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Co-primaire)</b>		
n	878	862

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
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‡
<b>Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS) (Co-primair)</b>		
n	1.328	1.324
Gemiddelde baseline	11,58	11,70
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,20	-1,75
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95%-BI)	--	-0,55 (-0,75; -0,36)
p-waarde	--	< 0,001‡
<b>Gemiddeld uitgescheiden volume (ml) per mictie (FAS) (Secundair)</b>		
n	1.328	1.322
Gemiddelde baseline	159,2	159,0
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	9,4	21,4
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95%-BI)	--	11,9 (8,3; 15,5)
p-waarde	--	< 0,001‡
<b>Gemiddelde mate van urgency (FAS) (Secundair)</b>		
n	1.325	1.323
Gemiddelde baseline	2,39	2,42
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-0,15	-0,26
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95%-BI)	--	-0,11 (-0,16; -0,07)
p-waarde	--	< 0,001‡
<b>Gemiddeld aantal urgency incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I) (Secundair)</b>		
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‡
<b>Gemiddeld aantal urgency-episodes van graad 3 of 4 per 24 uur (FAS) (Secundair)</b>		
n	1.324	1.320
Gemiddelde baseline	5,61	5,80
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	-1,29	-1,93
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95%-BI)	--	-0,64 (-0,89; -0,39)
p-waarde	--	< 0,001‡
<b>Tevredenheid over de behandeling – visuele analoge schaal (FAS) (Secundair)</b>		
n	1.195	1.189
Gemiddelde baseline	4,87	4,82
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	1,25	2,01
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo* (95%-BI)	--	0,76 (0,52; 1,01)
p-waarde	--	< 0,001†

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

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

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

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

FAS: Volledige analyseset (*Full Analysis Set*), alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het 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 4: Co-primaire en geselecteerde secundaire effectiviteitseindpunten aan het eind van behandeling voor studies 046, 047 en 074 bij volwassenen**

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

Parameter	Studie 046			Studie 047		Studie 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
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%-betrouwbaarheid sinterval	--	(-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§
<b>Gemiddeld aantal urgency episodes van graad 3 of 4 per 24 uur (FAS) (Secundair)</b>							
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%-betrouwbaarheid sinterval	--	(-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§
<b>Tevredenheid over de behandeling – visuele analoge schaal (FAS) (Secundair)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Gemiddelde baseline	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Gemiddelde verandering t.o.v. baseline*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Gemiddeld verschil t.o.v. placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
95%-betrouwbaarheid sinterval	--	(0,25; 1,07)	(0,14; 0,95)	--	(0,4; 1,3)	--	(0,41; 1,25)
p-waarde	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

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

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

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

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

FAS: Volledige analyseset (*Full Analysis Set*), alle gerandomiseerde patiënten die ten minste 1 dosis dubbelblind studiegeneesmiddel gebruikten en die een mictiemeting hadden in het 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.

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

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

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

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

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

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

Parameter	Gepoolde studies (046, 047, 074)		Studie 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
<b>Patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB</b>					
<b>Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I)</b>					
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)
<b>Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS)</b>					
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)
<b>Patiënten met voorafgaande behandeling met antimuscarinica voor OAB die waren gestopt vanwege onvoldoende effect</b>					
<b>Gemiddeld aantal incontinentie-episodes per 24 uur (FAS-I)</b>					
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)
<b>Gemiddeld aantal micties per 24 uur (FAS)</b>					
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).

\* Kleinstekwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht, studie, subgroep en subgroep naar behandelingsinteractie voor gepoolde studies en kleinstekwadraten-gemiddelde aangepast voor baseline, geslacht, geografische regio, subgroep en subgroep naar behandelingsinteractie voor studie 046.

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

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

#### *Neurogene detrusoroveractiviteit bij pediatrische patiënten*

De werkzaamheid van mirabegron suspensie voor oraal gebruik en tabletten is geëvalueerd in

een 52 weken durende, open-label, baselinegecontroleerde, multicentrische dosistritatiestudie voor de behandeling van NDO bij pediatrische patiënten. De patiënten waren gediagnosticeerd met NDO met onwillekeurige detrusorcontracties waarbij de detrusordruk met meer dan 15 cm H<sub>2</sub>O was toegenomen, en pasten schone intermitterende katheterisatie ('clean intermittent catheterisation', CIC) toe. Patiënten ≥ 35 kg kregen tabletten en patiënten < 35 kg (of ≥ 35 kg, maar niet in staat om tabletten te verdragen) kregen suspensie voor oraal gebruik. Alle patiënten kregen mirabegron eenmaal daags oraal toegediend met voedsel. De aanvangsdosis (PED25) was een tablet van 25 mg of 3 tot 6 ml suspensie voor oraal gebruik (afhankelijk van het gewicht van de patiënt). Deze dosis werd getitreerd naar PED50, een tablet van 50 mg of 6 tot 11 ml suspensie voor oraal gebruik (afhankelijk van het lichaamsgewicht). De dosistritatieperiode duurde maximaal 8 weken, gevolgd door een dosisonderhoudsperiode van ten minste 52 weken.

In totaal kregen 86 patiënten in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar mirabegron. Van hen maakten 71 patiënten de behandeling af tot en met week 24 en maakten 70 patiënten 52 weken behandeling af. In totaal werden bij 68 patiënten geldige urodynamische metingen uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid. De studiepopulatie omvatte 39 (45,3%) mannelijke en 47 (54,7%) vrouwelijke patiënten. De geoptimaliseerde onderhoudsdosis in deze onderzoekspopulatie omvatte 94% van de patiënten met de maximale dosis en 6% van de patiënten met de aanvangsdosis.

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

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

**Tabel 6: Primaire werkzaamheidseindpunt bij pediatrische patiënten met NDO**

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

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

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

**Tabel 7: Secundaire werkzaamheidseindpunten bij pediatrische patiënten met NDO**

Parameter	Kinderen van 3 tot < 12 jaar (N=43)* Gemiddelde (SD)	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar (N=25)* Gemiddelde (SD)
<b>Blaascompliantie (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Baseline	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Week 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Verandering t.o.v. baseline	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(-0,3; 29,5)	(6,7; 20,4)

Parameter	Kinderen van 3 tot < 12 jaar (N=43)* Gemiddelde (SD)	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar (N=25)* Gemiddelde (SD)
<b>Blaascompliantie (ml/cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
<b>Aantal overactieve detrusorcontracties (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Baseline	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Week 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Verandering t.o.v. baseline	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(-3,2; -0,4)	(-2,4; 0,9)
<b>Detrusordruk (cm H<sub>2</sub>O) aan het eind van blaasvulling†</b>		
Baseline	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Week 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Verandering t.o.v. baseline	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(-24,8; -11,3)	(-22,0; -4,3)
<b>Blaasvolume voorafgaand aan eerste detrusorcontractie (&gt; 15 cm H<sub>2</sub>O)†</b>		
Baseline	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Week 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Verandering t.o.v. baseline	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(64,1; 122,1)	(53,8; 188,8)
<b>Maximaal katheterurinevolume per dag (ml)†</b>		
Baseline	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Week 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Verandering t.o.v. baseline	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(13,2; 75,2)	(30,4; 132,3)
<b>Aantal urineverlies-episodes per dag†</b>		
Baseline	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Week 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Verandering t.o.v. baseline	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(-3,2; -0,7)	(-1,5; -0,5)

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

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

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

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

Parameter	Kinderen van 3 tot < 12 jaar (N=43)* Gemiddelde (SD)	Adolescenten van 12 tot < 18 jaar (N=25)* Gemiddelde (SD)
<b>Score Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q)†</b>		
<b>Totaalscore Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S)†</b>		
Baseline	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Week 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Verandering t.o.v. baseline	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
95%-betrouwbaarheidsinterval	(-2,4; 6,4)	(-11,3; 1,5)
Baseline	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)

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

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

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

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte in alle subgroepen van pediatrische patiënten met “Behandeling van idiopathische overactieve blaas” (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

#### *Tabletten*

#### Volwassenen

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

#### *Tabletten of granulaat voor suspensie voor oraal gebruik*

### Pediatrische patiënten

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

voor oraal gebruik of tabletten bij steady state 3-4 uur was.

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

#### Effect van voedsel op absorptie

##### *Tabletten*

##### *Volwassenen*

Gelijkijdige toediening van een 50 mg tablet met een vetrijke maaltijd verlaagde de  $C_{\text{max}}$  en AUC van mirabegron met respectievelijk 45% en 17%. Een vetarme maaltijd verlaagde de  $C_{\text{max}}$  en AUC van mirabegron respectievelijk met 75% en 51%. In de fase 3-studies bij volwassenen 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.

##### *Tabletten of granulaat voor suspensie voor oraal gebruik*

##### Pediatrische patiënten

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

#### Distributie

##### *Tabletten*

##### *Volwassenen*

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

##### *Tabletten of granulaat voor suspensie voor oraal gebruik*

##### Pediatrische patiënten

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

#### Biotransformatie

Mirabegron wordt gemetaboliseerd via meerdere routes, waaronder dealkylering, oxidering, (directe) glucuronidering en amide-hydrolyse. Mirabegron is het belangrijkste circulerende bestanddeel na een eenmalige dosering  $^{14}\text{C}$ -mirabegron. Twee belangrijke metabolieten zijn waargenomen in humaan

plasma van volwassenen; beide zijn fase 2-glucuroniden die 16% en 11% van de totale blootstelling vertegenwoordigen. Deze metabolieten zijn niet farmacologisch actief.

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

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

#### *CYP2D6-polymorfisme*

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

#### Eliminatie

##### *Tabletten*

##### Volwassenen

De totale lichaamsclaring ( $CL_{tot}$ ) uit plasma is ongeveer 57 l/uur. De terminale eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is ongeveer 50 uur. De renale claring ( $CL_R$ ) bedraagt ongeveer 13 l/uur, wat overeenkomt met bijna 25% van de  $CL_{tot}$ . De renale eliminatie van mirabegron verloopt voornamelijk via actieve tubulaire secrétie 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 volwassen 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.

##### *Tabletten of granulaat voor suspensie voor oraal gebruik*

##### Pediatrische patiënten

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

#### Leeftijd

## *Tabletten*

### Volwassenen

Bij oudere vrijwilligers ( $\geq 65$  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).

### *Tabletten of granulaat voor suspensie voor oraal gebruik*

### Pediatrische patiënten

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

## Geslacht

### *Tabletten*

### Volwassenen

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

### *Tabletten of granulaat voor suspensie voor oraal gebruik*

### Pediatrische patiënten

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

## Ras

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

## Nierfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige dosering van 100 mg mirabegron bij volwassen vrijwilligers met een lichte nierfunctiestoornis (eGFR-MDRD 60 tot 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) namen de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC van mirabegron met 6% en 31% toe ten opzichte van die van volwassen vrijwilligers met een normale nierfunctie. Bij volwassen vrijwilligers met een matige nierfunctiestoornis (eGFR-MDRD 30 tot 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) namen de  $C_{max}$  en AUC respectievelijk met 23% en 66% toe. Bij volwassen vrijwilligers met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR-MDRD 15 tot 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) waren de gemiddelde  $C_{max}$ - en AUC-waarden respectievelijk 92% en 118% hoger. Mirabegron is niet onderzocht bij patiënten met ESRD (eGFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) of patiënten die hemodialyse nodig hebben.

## Leverfunctiestoornis

Na toediening van een enkelvoudige dosering van 100 mg mirabegron bij volwassen vrijwilligers met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse A) namen de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC van mirabegron met 9% en 19% toe ten opzichte van die van volwassen vrijwilligers met een normale leverfunctie. Bij volwassen vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B)

waren de gemiddelde C<sub>max</sub>- en AUC-waarden 175% en 65% hoger. Mirabegron is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

Het totale veiligheidsprofiel bij jonge ratten was vergelijkbaar met dat bij volwassen dieren. Uit veiligheidssstudies met herhaalde dosering bij jonge ratten bleek geen effect op lichamelijke ontwikkeling of seksuele rijping. De toediening van mirabegron vanaf het spenen tot en met de seksuele rijping had geen effect op het paringsvermogen, de vruchtbaarheid of de embryonale/foetale ontwikkeling. De toediening van mirabegron versterkte de lipolyse en verhoogde de voedselinname van jonge ratten.

Uit farmacokinetische onderzoeken 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**

Natriumpolystyrensulfonaat  
Zoutzuur, verdund  
Xanthaangom  
Hypromellose  
Mannitol (E421)  
Magnesiumstearaat  
Acesulfaam-kalium  
Methylparahydroxybenzoaat (E218)  
Ethylparahydroxybenzoaat (E214)  
Simethicon  
Siliciumdioxide, colloïdaal gehydrateerd

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## **6.3 Houdbaarheid**

### Ongeopende fles

3 jaar

### Na reconstitutie

Gereconstitueerde suspensie bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 28 dagen na de datum waarop de suspensie bereid is. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De fles tot het moment van reconstitutie bewaren in het ongeopende zakje ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte wordt in twee vormen aangeboden. Beide vormen worden geleverd als een aantal componenten voor reconstitutie. De ene aanbiedingsvorm bevat:

- In de doos: zakje, 5 ml doseerspuit voor orale toediening, adapter en bijsluiter
- In het zakje: maatbekertje, amberkleurige polyethyleentereftalaat (PET) fles (118 ml) met polypropyleen (PP) schroefdop, en droogmiddel

De andere aanbiedingsvorm bevat:

- In de doos: zakje, 5 ml doseerspuit voor orale toediening, adapter en bijsluiter
- In het zakje: amberkleurige polyethyleentereftalaat (PET) fles (118 ml) met polypropyleen (PP) schroefdop, en droogmiddel

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Het maatbekertje heeft een maatverdeling van 10 ml (max. 60 ml) en de doseerspuit voor orale toediening heeft een maatverdeling van 0,1 ml en 0,5 ml (max. 5 ml).

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De doseerspuit voor orale toediening en de adapter bewaren onder schone, droge omstandigheden en beschermen tegen zonlicht en hitte.

Het maatbekertje (indien meegeleverd) gebruiken om voorafgaand aan toediening het granulaat te reconstitueren (zie onderstaande instructies voor reconstitutie). Na reconstitutie met 100 ml water is de suspensie voor oraal gebruik een licht bruingele suspensie.

Nadat het granulaat gereconstitueerd is, dient de fles vóór gebruik telkens gedurende 1 minuut goed te worden geschud. De doseerspuit voor orale toediening die wordt meegeleverd met Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte, dient in combinatie met de adapter te worden gebruikt voor het afmeten en toedienen van de juiste dosis.

### Instructies voor reconstitutie

1. Maak de doos open en neem het zakje, de doseerspuit en de adapter eruit. De fles tot het moment van reconstitutie bewaren in het ongeopende zakje.
2. Wanneer u gereed bent om de reconstitutie uit te voeren, opent u het zakje en neemt u de fles en het maatbekertje eruit.
3. Het lege zakje en het droogmiddel gooit u weg. Het droogmiddel niet opeten.
4. Tik enkele keren tegen de bovenkant van de gesloten fles om het granulaat los te maken.
5. Plaats de fles op een vlakke ondergrond en verwijder de dop.
6. Meet in totaal 100 ml water af en giet het in de fles. Indien een maatbekertje meegeleverd is, gebruikt u het maatbekertje om eerst 50 ml water af te meten en in de fles te gieten. Gebruik het maatbekertje nogmaals om nog 50 ml water af te meten en in de fles te gieten.
7. Plaats de dop weer op de fles. Meteen gedurende 1 minuut goed schudden en vervolgens gedurende 10 tot 30 minuten laten staan. Opnieuw gedurende 1 minuut goed schudden.
8. Noteer op het etiket van de fles de datum die 28 dagen na de datum van reconstitutie valt.
9. Plaats de fles op een vlakke ondergrond en verwijder de dop.
10. Druk de adapter stevig in de hals van de fles.
11. Zorg ervoor dat de bovenzijde van de adapter evenwijdig is aan de bovenzijde van de flessenhals. De adapter dient in de hals van de fles te blijven tot het einde van de houdbaarheidsperiode van 28 dagen.
12. Plaats de dop weer op de fles.

#### Reiniging van de doseerspuit voor orale toediening

De doseerspuit voor orale toediening na gebruik reinigen met warm water.

Na opening kan de doseerspuit voor orale toediening gedurende de volledige houdbaarheidsperiode van 28 dagen worden gebruikt (zie rubriek 6.3).

#### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Resterend geneesmiddel 28 dagen na reconstitutie weggooien.

### **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/1/12/809/019  
EU/1/12/809/020

### **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**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://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

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
Nederland

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrijf 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 voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (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. ETIKETTERING**

**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 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/1/12/809/001	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  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING 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 IDENTIFICATIENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatienmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
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****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Betmiga 8 mg/ml granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte  
mirabegron

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Een fles bevat 830 mg mirabegron.

Na reconstitutie bevat 1 fles 105 ml suspensie voor oraal gebruik. Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 8 mg mirabegron.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat (E214) en (E218).

Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte.

1 fles bevat 8,3 g granulaat.

1 fles en 1 maatbeker in een zakje, 5 ml doseerspuit voor orale toediening, 1 adapter.

105 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik na reconstitutie met 100 ml water.

Vóór elk gebruik gedurende 1 minuut goed schudden.

**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**

Droogmiddel niet opeten.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Gereconstitueerde suspensie bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 28 dagen na reconstitutie.  
Niet in de koelkast of in de vriezer bewaren.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatREGELEN VOOR DE BEWARING**

De fles tot het moment van reconstitutie, ter bescherming van vocht, bewaren in het ongeopende zakje.

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

Niet-gebruikt geneesmiddel na 28 dagen weggooien.

**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/1/12/809/019  
EU/1/12/809/020

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

betmiga 8 mg/ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BINNENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****ZAKJE****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Betmiga 8 mg/ml granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte  
mirabegron

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)****3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte.

1 fles  
105 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BIJTEN 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**

Droogmiddel niet opepen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSdatum**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De fles tot het moment van reconstitutie bewaren in het ongeopende zakje.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

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

**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****FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Betmiga 8 mg/ml granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte  
mirabegron

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén fles bevat 830 mg mirabegron.

Na reconstitutie bevat één fles 105 ml suspensie voor oraal gebruik. Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 8 mg mirabegron.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ethylparahydroxybenzoaat (E214) en methylparahydroxybenzoaat (E218).  
Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik na reconstitutie met 100 ml water

Vóór elk gebruik gedurende 1 minuut goed schudden.

**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

Gereconstitueerde suspensie bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 28 dagen na reconstitutie.  
Niet in de koelkast of in de vriezer bewaren.

Weggooien na: \_\_\_\_\_

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

De fles tot het moment van reconstitutie, ter bescherming van vocht, bewaren in het ongeopende zakje.

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

Niet-gebruikt geneesmiddel na 28 dagen weggooien.

**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/1/12/809/019  
EU/1/12/809/020

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE****17. UNIEK IDENTIFICATIENMERK - 2D MATRIXCODE****18. UNIEK IDENTIFICATIENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **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 innemen 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 en neurogene overactiviteit van de detrusorspier vermindert.

Betmiga wordt gebruikt voor:

- de behandeling van de symptomen van een aandoening genaamd overactieve blaas bij volwassenen. Deze symptomen zijn onder andere:  
plotselinge sterke aandrang om te plassen ('urgency' genoemd);  
vaker dan normaal moeten plassen ('veelvuldig plassen');  
uw plas niet op kunnen houden ('aandrangincontinentie').
- de behandeling van een aandoening genaamd neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen van 3 tot jonger dan 18 jaar. Neurogene detrusoroveractiviteit is een aandoening waarbij onwillekeurige blaassamentrekkingen optreden als gevolg van een aandoening waarmee u bent geboren, of letsel aan de zenuwen die de blaas aansturen. Indien onbehandeld, kan neurogene detrusoroveractiviteit leiden tot schade aan uw blaas en/of nieren. Betmiga wordt gebruikt om de hoeveelheid urine die uw blaas kan vasthouden te vergroten en urineverlies te verminderen.

#### **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 een 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 of neurogene detrusoroveractiviteit, 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 kan veroorzaken 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.

Betmiga 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 dit geneesmiddel.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

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

Betmiga mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar voor de behandeling van neurogene detrusoroveractiviteit.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Gebruikt u naast Betmiga nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? 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 patiënten die een afwijkende hartslag (gennaamd 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 in nemen.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker 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.

#### **Gebruik bij volwassenen met een overactieve blaas**

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.

#### **Gebruik bij kinderen en jongeren (leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar) met neurogene detrusoroveractiviteit**

Neem dit geneesmiddel eenmaal daags via de mond in. U moet dit geneesmiddel met vloeistof innemen en de tablet in zijn geheel doorslikken. U mag de tablet niet fijnmaken en er niet op kauwen. Betmiga moet met voedsel worden ingenomen. Uw arts zal u vertellen welke dosis u/uw kind moet innemen. Uw arts berekent de juiste dosis voor een patiënt, afhankelijk van zijn of haar lichaamsgewicht. U moet de instructies van uw arts zorgvuldig opvolgen.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer tabletten heeft 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 verbeterd. Stoppen met de behandeling kan ertoe leiden dat de symptomen van een overactieve blaas of neurogene detrusoroveractiviteit terugkomen.

Stop niet met het gebruik van Betmiga zonder eerst met uw arts te praten, omdat uw symptomen van een overactieve blaas of neurogene detrusoroveractiviteit 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 een ernstig verhoogde bloeddruk.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

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

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

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

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

**Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- Zwelling van de oogleden (ooglid-oedeem)
- Zwelling van de lippen (lip-oedeem)
- Ontsteking van bloedvaatjes, voornamelijk van de huid (leukocytoclastische vasculitis)
- Kleine paarse vlekjes op de huid (purpura)
- 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 ademhalen (angio-oedeem)
- Onvermogen om de blaas helemaal te legen (urineretentie)

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

- Ernstig hoge bloeddruk (hypertensieve crisis)

**Niet bekend** (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 vindt u op de doos of op de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooい ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 blisterverpakkingen in verpakkingen die 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 of 200 tabletten bevatten.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in uw land verkrijgbaar.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
Nederland

Neem voor alle informatie over 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

**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**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 372 6 056 014

**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

**Lietuva**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel.: + 370 37 408 681

**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**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: + 30 210 8189900

**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 4401300

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

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

**Ísland**  
Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

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

**Κύπρος**  
Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**Latvija**  
Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 371 67 619365

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

**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

**Deze bijsluitert is voor het laatst goedgekeurd in.**

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

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Betmiga 8 mg/ml granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte mirabegron**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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 neurogene overactiviteit van de detrusorspier vermindert.

Betmiga wordt gebruikt voor het behandelen van een aandoening genaamd neurogene detrusoroveractiviteit bij kinderen in de leeftijd van 3 tot jonger dan 18 jaar. Neurogene detrusoroveractiviteit is een aandoening waarbij onwillekeurige blaassamentrekkingen optreden als gevolg van een aandoening waarmee u bent geboren, of letsel aan de zenuwen die de blaas aansturen. Indien onbehandeld kan neurogene detrusoroveractiviteit leiden tot schade aan uw blaas en/of nieren. Betmiga wordt gebruikt om de hoeveelheid urine die uw blaas kan vasthouden, te vergroten en urineverlies te verminderen.

#### **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 een 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 gebruikt:

- 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 neurogene detrusoroveractiviteit, 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 te gebruiken, vooral als u andere geneesmiddelen zoals itraconazol, ketoconazol (bij schimmelinfecties), ritonavir (bij HIV/AIDS) of claritromycine (bij bacteriële infecties) gebruikt. 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 kan veroorzaken 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.

Betmiga 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 dit geneesmiddel.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dit geneesmiddel mag niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar worden gegeven voor de behandeling van een overactieve blaas, omdat de veiligheid en werkzaamheid van Betmiga bij deze leeftijds groep niet zijn vastgesteld.

Betmiga mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 3 jaar voor de behandeling van neurogene detrusoroveractiviteit.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Gebruikt u naast Betmiga nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? 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 gebruik maakt 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 gebruik maakt 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 gebruik maakt van dabigatran-etexilaat (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de kans op het verstoppen van bloedvaten in de hersenen of in het lichaam door vorming van bloedstolsels te verminderen bij 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 gebruiken.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Dit geneesmiddel komt waarschijnlijk in uw moedermelk terecht. U dient samen met uw arts te besluiten of u Betmiga dient te gebruiken 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.

**Betmiga bevat ethylparahydroxybenzoaat (E214), methylparahydroxybenzoaat (E218) en natrium**

Kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 10 ml suspensie voor oraal gebruik, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### 3. Hoe neemt u dit middel in?

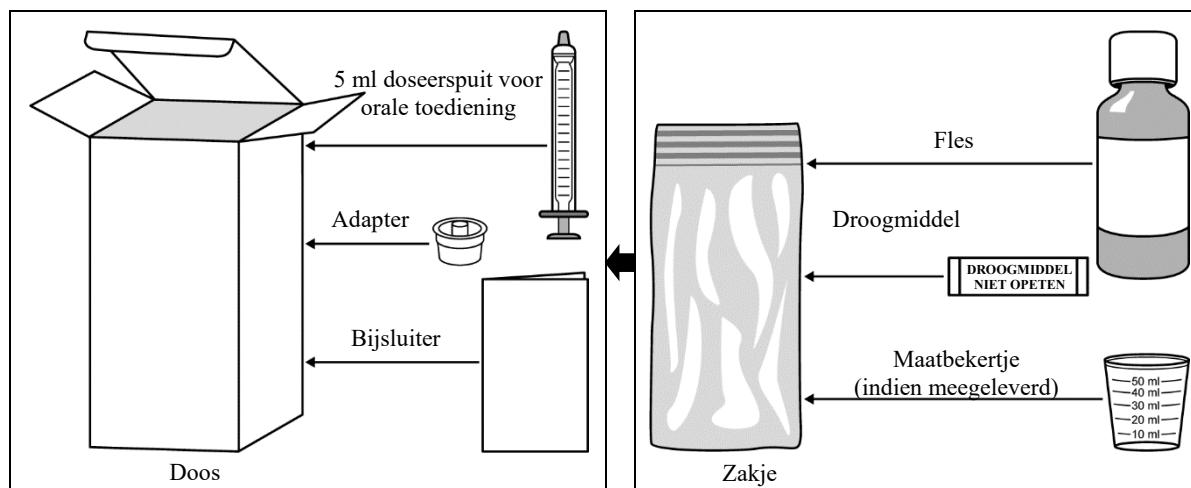
Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Neem dit medicijn eenmaal daags via de mond in. Betmiga moet met voedsel worden ingenomen. Uw arts zal u vertellen welke dosis u/uw kind moet innemen. Uw arts berekent de juiste dosis voor een patiënt, afhankelijk van zijn of haar lichaamsgewicht. U moet de instructies van uw arts zorgvuldig opvolgen.

#### Hoe neemt u dit middel in met behulp van een doseerspuit voor orale toediening?

De reconstitutie dient te worden uitgevoerd door een apotheker, met uitzondering van situaties waarin dit niet mogelijk is. In situaties waarin de reconstitutie niet door een apotheker kan worden uitgevoerd, gebruikt u het meegeleverde maatbekertje om de hoeveelheid water voor reconstitutie af te meten.

Meet de juiste dosis af met behulp van de doseerspuit voor orale toediening en adapter die worden meegeleverd met Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte. Als u een dosis moet innemen die groter dan 5 ml per dag is, moet u de doseerspuit voor orale toediening twee keer gebruiken om de totale hoeveelheid van elke dosis toe te dienen. Onderstaande artikelen bevinden zich in de verpakking:



NB: het maatbekertje (indien meegeleverd), de fles en het droogmiddel zitten in het zakje. Het zakje zit in de doos, samen met de doseerspuit voor orale toediening, adapter en bijsluiter.

#### Voorbereiding voor het eerste gebruik van een fles Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte (met maatbekertje)

NB: indien een apotheker de reconstitutie al heeft uitgevoerd, kunt u dit gedeelte overslaan en verdergaan met het gedeelte eronder (Vóór elke orale toediening).

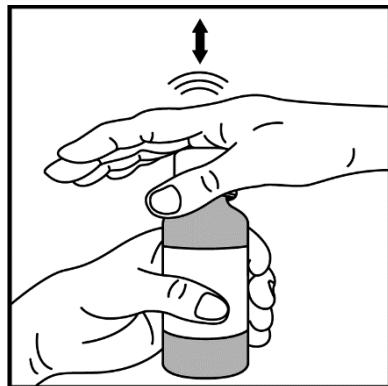
- Maak de doos open en neem het zakje, de doseerspuit en de adapter eruit.
  - De fles tot het moment van reconstitutie bewaren in het ongeopende zakje.
  - Maak het zakje open en neem de fles en het maatbekertje eruit.



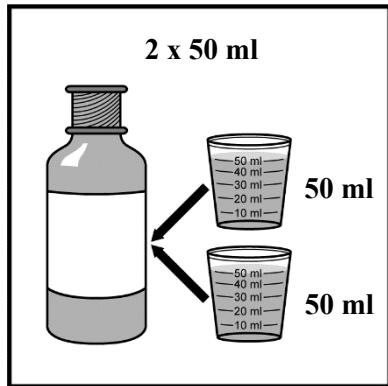
- Het lege zakje en het droogmiddel gooit u weg. Het droogmiddel niet opeten.



- Tik enkele keren tegen de bovenkant van de gesloten fles om het granulaat los te maken.
  - Plaats de fles op een vlakke ondergrond en verwijder de dop.



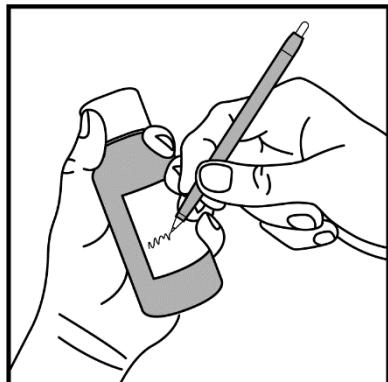
- Meet met het maatbekertje 50 ml water af en giet het in de fles.
  - Gebruik het maatbekertje nogmaals om nog 50 ml water af te meten en in de fles te gieten, zodat in totaal 100 ml water toegevoegd is.



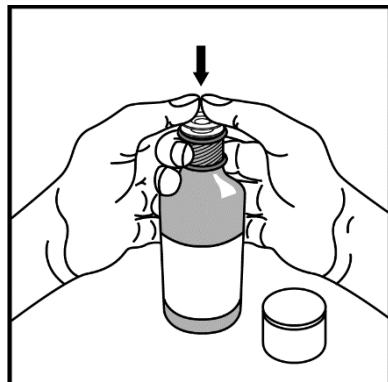
- Plaats de dop weer op de fles.
- Meteen gedurende 1 minuut goed schudden en vervolgens gedurende 10 tot 30 minuten laten staan.
- Opnieuw gedurende 1 minuut goed schudden.



- Noteer op het etiket van de fles de datum die 28 dagen na de datum van reconstitutie valt.



- Plaats de fles op een vlakke ondergrond en verwijder de dop.
- Druk de adapter stevig in de hals van de fles.
- Zorg ervoor dat de bovenzijde van de adapter evenwijdig is aan de bovenzijde van de flessenhals. De adapter dient in de hals van de fles te blijven tot het einde van de houdbaarheidsperiode van 28 dagen.
- Plaats de dop weer op de fles.



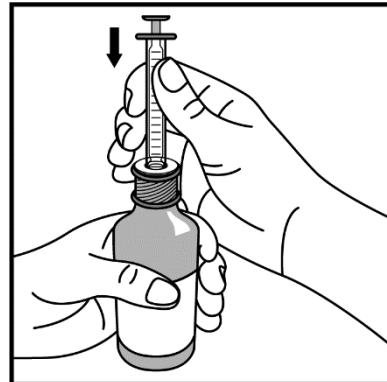
### Vóór elke orale toediening

NB: schud de fles elke dag goed gedurende 1 minuut om ervoor te zorgen dat het granulaat goed met de vloeistof gemengd is.

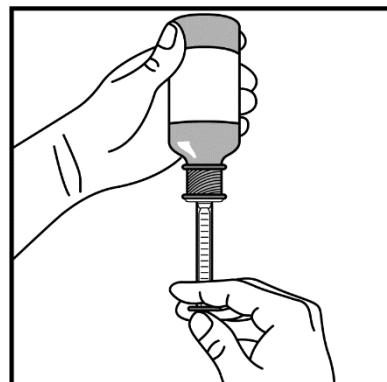
- De fles gedurende 1 minuut goed schudden.
- Laat de fles staan totdat het schuim op het oppervlak van de suspensie verdwenen is (ongeveer 1 tot 2 minuten).



- Verwijder de dop van de fles.
- Druk de punt van de doseerspuit voor orale toediening in de centrale opening van de flesadapter totdat deze goed op zijn plaats zit.
- Trek de zuiger van de doseerspuit niet op.

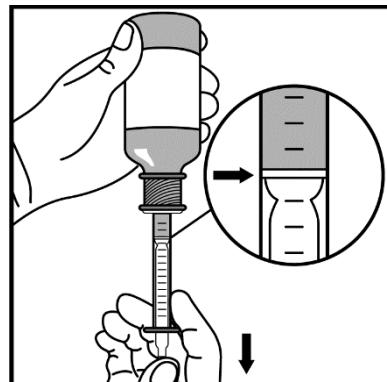


- Draai de fles en doseerspuit voorzichtig om.

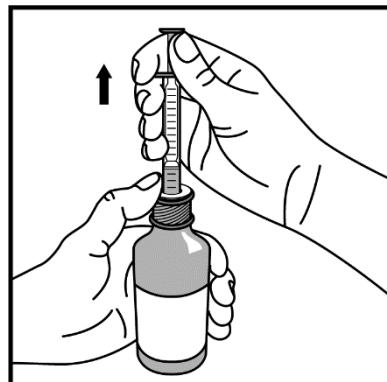


- Trek de zuiger van de doseerspuit langzaam terug om de door uw arts voorgeschreven hoeveelheid op te trekken uit de omgekeerde fles. Nadat het middel is overgebracht naar de doseerspuit, moet het binnen 1 uur worden ingenomen.
- Als uw arts meer dan 5 ml heeft voorgeschreven, moet de doseerspuit twee keer worden gebruikt.

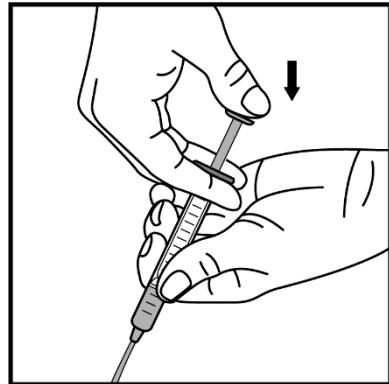
Voorbeeld: als de dosis 8 ml is, trekt u eerst 5 ml op en dient u het middel toe, waarna u nog eens 3 ml optrekt en deze toedient.



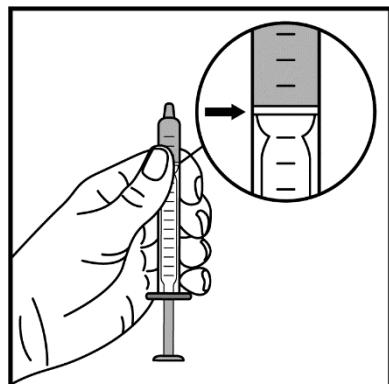
- Laat de doseerspuit zitten en zet de fles weer rechtop, terwijl u ervoor zorgt dat de zuiger van de doseerspuit niet beweegt.
- Verwijder de doseerspuit voorzichtig uit de adapter.
- Wanneer de toediening voltooid is, sluit u de fles af met de dop.



6. • Mocht er onbedoeld te veel van het middel opgetrokken zijn, dan verwijdert u het overschot.



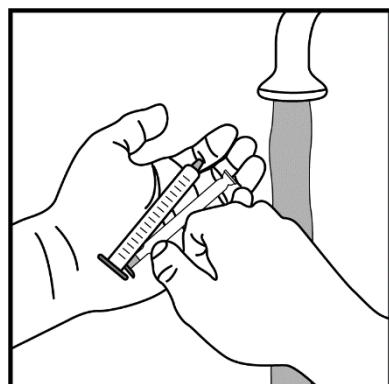
7. • Controleer of de juiste hoeveelheid afgemeten is.



8. • Plaats de doseerspuit in de mond en druk de zuiger voorzichtig in om het middel toe te dienen.



9. • Haal de doseerspuit uit elkaar en spoel af met warm water.  
• Laten drogen voor hergebruik.



Dit middel mag niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

**Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen of als iemand anders per ongeluk uw middel heeft ingenomen, dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts, apotheker of ziekenhuis

voor advies.

Tot de symptomen van een overdosis behoren bonzen van het hart, een versnelde polsfrequentie 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 tenzij er meer dan 12 uur is verstreken sinds de gemiste dosis. Als er meer dan 12 uur verstreken 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 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 geneesmiddel blijven innemen. Stop niet met het innemen van het middel als uw blaasprobleem verbetert. Stoppen met de behandeling kan ertoe leiden dat de neurogene detrusoroveractiviteit terugkomt.

Stop niet met het gebruik van Betmiga zonder eerst met uw arts te praten, omdat uw neurogene detrusoroveractiviteit kan 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, migraineachtige (kloppende) hoofdpijn, moet u dat vertellen aan uw arts. Dit kunnen tekenen zijn van een ernstig verhoogde bloeddruk.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

#### **Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Infectie van de wegen die urine vervoeren (urineweginfectie)
- Hoofdpijn
- Duizeligheid
- Versnelde hartslag (tachycardie)
- Misselijk gevoel
- Verstopping (obstipatie)
- Diarree

#### **Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Vaginale infectie
- Blaasontsteking (cystitis)
- Duidelijk voelbare hartslag (hartkloppingen)

- Onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren)
- Spijsverteringsklachten (dyspepsie)
- Ontsteking van de maag (gastritis)
- Jeuk, huiduitslag of galbulen (urticaria, huiduitslag, vlekkerige uitslag, papulaire uitslag, pruritus)
- Zwelling van de gewrichten
- Jeukende vulva of vagina (vulvovaginale pruritus)
- Verhoogde bloeddruk
- Verhoogde leverenzymen (GGT, ASAT en ALAT)

**Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

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

**Zeer zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- Ernstig hoge bloeddruk (hypertensieve crisis)

**Niet bekend** (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Slapeloosheid
- Verwardheid

Betrekbaar 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 vindt u op de doos, het zakje of de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De fles tot het moment van reconstitutie, ter bescherming tegen vocht, bewaren in het ongeopende zakje.

De doseerspuit voor orale toediening bewaren onder schone, droge omstandigheden en beschermen tegen zonlicht en hitte.

Gereconstitueerde suspensie bewaren beneden 25 °C gedurende maximaal 28 dagen na de datum waarop de suspensie bereid is. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Resterend geneesmiddel 28 dagen na reconstitutie weggooien.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooи ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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. Eén fles granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte bevat 830 mg mirabegron. Na reconstitutie bevat één fles 105 ml suspensie voor oraal gebruik. Elke ml suspensie voor oraal gebruik bevat 8 mg mirabegron.
- De andere stoffen in dit middel zijn methylparahydroxybenzoaat (E218); ethylparahydroxybenzoaat (E214); natriumpolystyrene sulfonaat; zoutzuur, verdund; xanthaangom; hypromellose;mannitol (E421); magnesiumstearaat; acesulfaam-kalium; simethicon; siliciumdioxide, colloïdaal gehydrateerd. Zie rubriek 2 "Betmiga bevat ethylparahydroxybenzoaat (E214), methylparahydroxybenzoaat (E218) en natrium".

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

Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte is geelwit granulaat. Na reconstitutie is de suspensie voor oraal gebruik een licht bruingele suspensie.

Betmiga granulaat voor suspensie voor oraal gebruik met verlengde afgifte wordt in twee vormen aangeboden. Beide vormen worden geleverd als een aantal componenten voor reconstitutie. De ene aanbiedingsvorm bevat:

- In de doos: zakje, 5 ml doseerspuit voor orale toediening, adapter en bijsluiter
- In het zakje: maatbekertje, amberkleurige polyethyleentereftalaat (PET) fles (118 ml) met polypropyleen (PP) schroefdop, en droogmiddel

De andere aanbiedingsvorm bevat:

- In de doos: zakje, 5 ml doseerspuit voor orale toediening, adapter en bijsluiter
- In het zakje: amberkleurige polyethyleentereftalaat (PET) fles (118 ml) met polypropyleen (PP) schroefdop, en droogmiddel

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

Delpharm Meppel B.V.  
Hogemaat 2  
7942 JG Meppel  
Nederland

Neem voor alle informatie over 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

**България**  
Астелас Фарма ЕООД  
Tel.: + 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**  
Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 372 6 056 014

**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

**Lietuva**  
Astellas Pharma d.o.o.  
Tel.: + 370 37 408 681

**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**  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Tel: + 30 210 8189900

**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 4401300

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

**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

**Κύπρος**  
Ελλάδα  
Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: + 30 210 8189900

**Latvija**  
Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: + 371 67 619365

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

**Deze bijsluiters is voor het laatst goedgekeurd in**

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