

**Mirabegron** G04BD12, december 2017

## Indicatie

Urgency, verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie.

## Standpunt Ephor

**Mirabegron** wordt door Ephor als middel geadviseerd voor de behandeling van urgency incontinentie.

Mirabegron is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van aandrang ('urgency'), verhoogde mictiefrequentie en/of urgency-incontinentie zoals deze bij volwassenen met het overactieve blaassyndroom voorkomen.(1)

Geneesmiddel is sinds 2012 internationaal in de handel. Mirabegron is een  $\beta_3$  adrenoreceptoragonist dat de musculus detrusor actief relaxeert.

**Ervaring:** mirabegron is bij een groot aantal ouderen in RCTs bestudeerd.

**Effectiviteit:** de effectiviteit van mirabegron bij oudere patiënten is in vergelijking met placebo significant beter maar beperkt. Het effect is vergelijkbaar met muscarine-antagonisten. Er zijn aanwijzingen dat 10 mg solifenacine effectiever is dan mirabegron.

**Bijwerkingen:** vooral cardiovasculaire en gastro-intestinale bijwerkingen. Anticholinerge bijwerkingen treden niet op. Er kunnen urineweginfecties optreden, geassocieerd met mirabegron.

**Interactiepotentieel:** groot met >10 middelen, vooral CYP2D6 substraten, CYP-2D6-remmers, CYP3A4 remmers en Pgp-substraten.

**Farmacokinetiek:** vergelijkbaar met jongeren.

**Dosering:** geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd.

**Gebruiksgemak:** eenmaal daagse dosering. Het tablet moet met of zonder voedsel in zijn geheel worden doorgeslikt; niet kauwen, delen of fijnmalen.

## Ervaring

### Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd?

>65-75 jaar 25 mg n= 147; 50 mg n=1096

>75 25 mg n=32; 50 mg n= 223

>85 jaar: onbekend, oudste patiënt: 91 jaar

### Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2016)?

65-70 jaar: 3.758 mannen en 3.306 vrouwen

≥75 jaar: 4.653 mannen en 3.588 vrouwen

## Effectiviteit

Mirabegron, een  $\beta_3$  adrenoreceptor agonist dat de musculus detrusor actief relaxeert met toename van de opslagcapaciteit, is bestudeerd in 5 RCTs bij patiënten met een gemiddelde urgency-episode van 3 of meer met en zonder incontinentie.(2-6)

Mirabegron is statistisch significant beter ten opzichte van placebo in de reductie van het aantal incontinentie-episoden per 24 uur met een gemiddeld absoluut verschil van 0.59 (25 mg) en 0.66 (50 mg) bij patiënten ouder dan 65 jaar en gemiddeld 0.65 (25 en 50 mg ) bij patiënten ouder dan 75 jaar.(7) Er is geen statistisch significant verschil in effectiviteit vergeleken met tolterodine 4mg ER. (4,6) Solifenacine is effectiever dan mirabegron. Het aantal (SE) micties/24 uur nam af met 2.95 (0.09) met mirabegron en 3.13 (0.09) met solifenacine 5 mg met een adjusted gemiddeld (95% CI) verschil van -0.18 (-0.42, 0.06). Non-inferiority van mirabegron werd niet aangetoond omdat de lagere limiet van de 95% CI niet > -0.20 was.(6)

**Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?** Onbekend

**Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Nee niet van belang, effect wordt bereikt binnen 12 weken.

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Nee.

## Bijwerkingen en veiligheid

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Vaak (1-10%): hypertensie, nasopharyngitis, urineweginfectie, tachycardie, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, obstipatie, diarree. (1,7)

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Nee.

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Ja: EUPAS16282

Post-authorization Safety Study Evaluation of Cardiovascular Events in Users of Mirabegron and Other Treatments for Overactive Bladder. (Studie periode van 2012 tot 2019).

EUPAS16088

Post-authorization Safety Study Evaluation of Neoplasm Events in Users of Mirabegron and Other Treatments for Overactive Bladder : Core Common Protocol. (Studie periode van 2012 tot 2019).

**Anticholinerge effecten**

Nee.

**Delier**

Nee.

**Duizeligheid**

Ja (vaak:1-10%).

**Valneiging en/of motorische functie**

Duizeligheid kan optreden. Het valrisico kan worden vergroot.

**Sedatieve effecten**

Nee, slapeloosheid is als bijwerking gemeld.

**Orthostatische effecten**

Kan door tachycardie en atriumfibrilleren optreden.

**Invloed op voedselinname**

Misselijkheid kan optreden.

**Hemostase**

Nee.

**Cardiovasculaire bijwerkingen**

Vaak (1-10%): tachycardie. Soms (0,1-1%): palpaties, atriumfibrilleren, hypertensie. Mirabegron niet voor te schrijven bij patiënten met ernstige ongecontroleerde hoge bloeddruk.

**Cognitie**

Nee.

**Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Mirabegron kan vaak cardiovasculaire en gastro-intestinale bijwerkingen geven en urineweginfecties. Anticholinerge bijwerkingen treden niet op.

**Interactiepotentieel****Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Mirabegron is een substraat voor CYP3A4, CYP2D6 en butylcholinesterase. Wees voorzichtig bij gelijktijdige behandeling met parasymphicolytica voor een overactieve blaas.

Mirabegron is een substraat voor UGT, Pgp, OCT-1, OCT-2 en OCT-3. Wees voorzichtig bij gelijktijdige behandeling met parasymphicolytica voor een overactieve blaas.

Mirabegron is een matige CYP2D6-remmer; wees voorzichtig bij de combinatie met een middel met een smalle therapeutische breedte dat in belangrijke mate wordt gemetaboliseerd door CYP2D6, zoals flecaïnide, propafenon en tricyclische antidepressiva. Wees ook voorzichtig bij combinatie met CYP2D6-substraten waarvan de dosis afzonderlijk wordt getitreerd.

Mirabegron kan Pgp remmen, houd hiermee rekening bij combinatie met gevoelige Pgp-substraten zoals dabigatran; bij combinatie met digoxine deze laatste in lage dosering starten en de serumconcentraties van digoxine monitoren.

Het interactiepotentieel van mirabegron is groot.

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Urineweginfecties kunnen incontinentie veroorzaken. Het gebruik van mirabegron is geassocieerd met urineweginfecties.

### **Farmacokinetiek**

Mirabegron is een substraat voor CYP3A4, CYP2D6 en butylcholinesterase en wordt gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Het wordt geëlimineerd via urine en feces. De eliminatiehalfwaardetijd is circa 50 uur.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Bij vrijwilligers ouder dan 65 jaar zijn de C<sub>Max</sub> en AUC vergelijkbaar met jongere vrijwilligers (18-45 jaar).

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee. De biologische beschikbaarheid is circa 35%.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte?**

Nee.

### **Dosis**

1 keer per dag 25 of 50 mg met verlengde afgifte, met of zonder voedsel.

Er is geen doseringsaanpassing noodzakelijk op basis van leeftijd of geslacht.

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

GFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zonder sterke CYP3A-remmer: 50 mg 1×/dag, met sterke CYP3A4-remmer: 25 mg 1×/dag.

GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zonder sterke CYP3A4-remmer: 50 mg 1×/dag, met sterke CYP3A4-remmer: 25 mg 1×/dag.

GFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zonder sterke CYP3A4-remmer: 25 mg 1×/dag, met sterke CYP3A4-remmer: niet aanbevolen.

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Licht (Child-Pughscore 5–6), zonder sterke CYP3A-remmer: 50 mg 1×/dag, met sterke CYP3A4-remmer: 25 mg 1×/dag.

Matig (Child-Pughscore 7–9), zonder sterke CYP3A4-remmer: 25 mg 1×/dag, met sterke CYP3A4-remmer: niet aanbevolen.

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

1 keer per dag tablet van 25 of 50 mg met verlengde afgifte, met of zonder voedsel. In zijn geheel doorslikken, niet kauwen, delen of fijn gemalen. Grootte van de tabletten staat niet in SmPC.(1)

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

## **Patiënten informatie in de bijsluiters**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiters?**

Nee.(1)

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

De CYP2D6-activiteit herstelt binnen 15 dagen na stopzetting van mirabegron. Tachycardie leidde tot stopzetting bij 0,1% van de patiënten die 50 mg kregen. De veranderingen in polsfrequentie en bloeddruk zijn reversibel na stopzetting van de behandeling. Stoppen met de behandeling kan ertoe leiden dat de symptomen van een overactieve blaas terugkomen. Stop niet met het gebruik van mirabegron zonder eerst met uw arts te praten, omdat uw symptomen van een overactieve blaas kunnen terugkomen.(1)

## **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken SmPC en patiëntenbijsluiters mirabegron: [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002388/WC500137309.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf)
2. Khullar V, Amarenco G, Angulo J, et al. The efficacy and tolerability of mirabegron, a  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomized European–Australian phase 3 trial, *Eur Urol*, 2013;63:283-95.
3. Nitti V, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder, *J Urol*, 2013;189:1388-95.
4. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter study to assess the efficacy and safety of the beta-3 agonist mirabegron in patients with symptoms of overactive bladder, *Urology*, 2013;82:313-20.
5. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H et al. Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the beta3-adrenoreceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int*, 2014, 113: 951-960.
6. Batista J, Kolbl H, Herschorn S et al. The efficacy and safety of Mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Ther Adv Urol*, 2015;7:167-79.
7. Wagg A, Cardozo L, Nitti VW et al. The efficacy and tolerability of the  $\beta$ 3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age and Ageing*, 2014;43:666-75.