

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Betmiga® (Mirabegron) ▼¹

Zugelassene Indikation

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

Bewertung

Mirabegron wurde in drei randomisierten, doppelblind kontrollierten Phase-III-Studien in zwei unterschiedlichen Dosierungen (50 mg und 100 mg) untersucht. Komparatoren waren Placebo und Tolterodin.

Mirabegron bewirkte in der 100-mg-Dosierung eine mediane Reduktion der Inkontinenzepisoden um 1,33 pro 24 Stunden und um 1 in der 50-mg-Dosierung. Ferner reduzierten 100 mg bzw. 50 mg Mirabegron die Anzahl der täglichen Miktionen im Median um 2 bzw. 1,67. Trotz dieser geringen Effektunterschiede erreichte der Vergleich mit den Komparatoren statistische Signifikanz. In einem indirekten Vergleich mit weiteren bereits verfügbaren Arzneimitteln zur Behandlung der OAB zeigten sich keine Unterschiede in der Effektstärke.

Basierend auf diesen Daten stellt Mirabegron eine zusätzliche Behandlungsoption der OAB dar, die sich jedoch von den bisher verfügbaren Wirkstoffen nicht wesentlich unterscheidet.

Pharmakologie und klinische Studien

Mirabegron ist ein selektiver Agonist des humanen β -3-Adrenozeptors (β -3-AR), welche im menschlichen Musculus detrusor vesicae dominant ist. Die Aktivierung des β -3-AR im Trigonum vesicae bewirkt eine Elongation und Abflachung des Fundus vesicae und somit eine Begünstigung der Urinretention.

Mirabegron wurde in drei internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien geprüft, eine Studie war zudem zusätzlich aktiv kontrolliert (der aktive Komparator war Tolterodin). Die Daten konnten für eine Gesamtanalyse gepoolt werden, da sie ähnlich aufgebaut waren und dieselben koprimären Endpunkte hatten. Diese waren die Änderung der Anzahl der Inkontinenzepisoden und die Änderung der Anzahl der Miktionen.

Insgesamt wurden in den drei Studien 1978 Patienten randomisiert (27,8 % Männer, 72,2 % Frauen). Das mittlere Alter war 59,1 Jahre, 5 % der Patienten (100/1978) hatten eine Operation und 47,8 % eine vorausgegangene Pharmakotherapie wegen OAB in der Anamnese.

ANCOVA-Modell	Placebo (n = 291)	Mirabegron 50 mg (n = 293)	Mirabegron 100 mg (n = 281)	Tolterodin 4 mg (n = 300)
Adjustierte mittlere Änderung der Inkontinenzepisoden pro 24 Stunden (SF*)	-1,17 (0,113)	-1,57 (0,113)	-1,46 (0,115)	-1,27 (0,112)
p-Wert	-	0,003	0,01	0,11
Adjustierte mittlere Änderung der Miktionsanzahl pro 24 Stunden (SF*)	-1,34 (0,110)	-1,93 (0,111)	-1,77 (0,110)	-1,59 (0,111)
p-Wert	-	< 0,001	0,005	0,11

*SF = Standardfehler

¹ Dieses Arzneimittel unterliegt einer [zusätzlichen Überwachung](#). Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Alle Mirabegron-Therapiegruppen zeigten in den primären Phase-III-Studien eine Verbesserung der Drangsymptomatik und eine Verminderung der Anzahl der Dranginkontinenzepisoden und der Episoden mit Drangsymptomatik Grad 3 oder 4 im Vergleich zu Placebo.

Ein indirekter Vergleich mit bereits verfügbaren Arzneimitteln zur Behandlung der OAB (Fesoterodin, Oxybutinin, Solifenacin, Tolterodin, Trosipium) zeigte eine vergleichbare Effektivität von Mirabegron.

Basierend auf diesen Daten stellt Mirabegron eine zusätzliche Behandlungsoption der OAB dar, die sich jedoch von den bisher verfügbaren Wirkstoffen nicht wesentlich unterscheidet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Tachykardie, Harnwegsinfektion.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Vorhofflimmern, Palpitation, Dyspepsie, Gastritis, Ausschlag, Pruritus, Scheideninfektion, Gelenkschwellung, Blutdruck erhöht, GGT erhöht, AST erhöht, ALT erhöht.

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): leukozytoklastische Vaskulitis, Purpura, Augenlid-ödem, Lippenödem.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

Einfluss von Enzyminhibitoren

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

Einfluss von Enzyminduktoren

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

Einfluss von Mirabegron auf CYP2D6-Substrate

Bei gesunden Probanden ist das hemmende Potenzial von Mirabegron auf CYP2D6 mäßig ausgeprägt und die CYP2D6-Aktivität erholt sich innerhalb von 15 Tagen nach Absetzen von Mirabegron. Die mehrmalige einmal tägliche Anwendung von schnell freisetzendem Mirabegron bewirkte nach einer Einzeldosis Metoprolol einen Anstieg der C_{max} von Metoprolol um 90 % und der AUC um 229 % und nach einer Einzeldosis Desipramin einen Anstieg der C_{max} von Desipramin um 79 % und der AUC um 241 %.

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

Einfluss von Mirabegron auf Transporter

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

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Substraten wie z. B. Dabigatran muss die potenzielle Hemmung von P-gp durch Mirabegron berücksichtigt werden.

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

Kontraindikation: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

Hypertonie

Mirabegron wurde nicht bei Patienten mit schwerer, nicht behandelter Hypertonie (systolischer Blutdruck ≥ 180 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 110 mmHg) untersucht. Daher wird die Anwendung in dieser Patientenpopulation nicht empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit Hypertonie im Stadium 2 (systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 100 mmHg) vor.

Patienten mit kongenitaler oder erworbener QT-Verlängerung

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

Patienten mit Blasenaustrittsobstruktion (BOO) und Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung einer OAB einnehmen

Nach Markteinführung wurden Fälle von Harnverhalt unter der Behandlung mit Mirabegron berichtet bei Patienten mit einer BOO und bei Patienten, die Mirabegron erhielten zur Behandlung einer OAB. Eine kontrollierte klinische Studie zur Verträglichkeit bei Patienten mit BOO zeigte kein erhöhtes Risiko eines Harnverhalts bei Patienten, die mit Mirabegron behandelt wurden; dennoch sollte Mirabegron bei Patienten mit klinisch signifikanter BOO mit Vorsicht angewendet werden. Mirabegron sollte auch bei Patienten, die Antimuskarinika zur Behandlung der OAB einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Betmiga® (Mirabegron)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Mirabegron bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte (GFR 60–89 ml/min/1,73 m ²) bis mäßig (GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²) eingeschränkte Nierenfunktion: 50 mg/d, bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren 25 mg/d. Stark eingeschränkte Nierenfunktion (GFR 15–29 ml/min/1,73 m ²): 25 mg/d, bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren wird die Anwendung nicht empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Klasse A): 50 mg/d, bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren 25 mg/d. Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh Klasse B): 25 mg/d, bei gleichzeitiger Gabe von starken CYP3A-Inhibitoren wird die Anwendung nicht empfohlen.
Anwendung bei Schwangeren	Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Anwendung von Mirabegron während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.
Anwendung bei Stillenden	Mirabegron soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Dosierung und Kosten

Betmiga® (Mirabegron)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag¹	Kosten pro Jahr [€]²
Retardtabletten	1 x 50 mg	663,10

Stand Lauertaxe: 01.09.2014

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import.

Die vorliegende Information erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für die Richtigkeit der angegebenen Dosierungen kann keine Gewähr übernommen werden. Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) sind der Produktinformation (EPAR) zu entnehmen.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Betmiga®](#), erschienen am 15.01.2013.