

Lareb ontving 105 meldingen, met 244 bijwerkingen

# Opvallend bij mirabegron: cardiovasculaire bijwerkingen

Bijwerkingencentrum Lareb ontving 105 meldingen, met 244 bijwerkingen, bij gebruik van mirabegron, een geneesmiddel tegen het overactieveblaassyndroom. Opvallend is het aantal cardiovasculaire bijwerkingen, ondanks de verwachte selectiviteit van het middel. Mirabegron, dat sinds december 2012 is geregistreerd in Nederland, is in 2014 door zo'n zestienduizend patiënten gebruikt.

Auteurs **Tim Smeets** en **Annemarie Hansma**

Lareb ontving 105 meldingen over mirabegron (Betmiga), met hierbij 244 bijwerkingen, tot 27 oktober 2015 [30]. Afgelopen mei heeft Lareb een overzicht gepubliceerd van alle ontvangen bijwerkingen tot dusver [31]. Dit overzicht is te raadplegen op de website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

Opvallend is het aantal cardiovasculaire bijwerkingen, ondanks de verwachte selectiviteit van mirabegron. Zo zijn bijvoorbeeld reeds vier keer een verhoogde bloeddruk, vijftien keer palpitations, vijf keer atriumfibrilleren en zeven keer tachycardie gemeld. Ook hoofdpijn, wat nog niet beschreven staat in de Summary of Product Characteristics (SmPC) [1],

MIRABEGRON (BETMIGA) IS EEN SELECTIEVE B<sub>3</sub>-AGONIST EN RELAXEERT HET GLADDE SPIERWEEFSEL VAN DE DETRUSOR. HIERDOOR VERBETERT DE URINEOPSLAGFUNCTIE VAN DE BLAAS.



Foto Studio Oostrum

is zes keer gemeld. Hoofdpijn is tevens gezien in fase III-onderzoek [29]. Verder zijn er verscheidene maagdarfstelselbijwerkingen gemeld, waaronder vier keer obstipatie. Daarnaast is het opvallend dat in de SmPC ten aanzien van nier- en urinewegaandoeningen alleen urineretentie als bijwerking wordt vermeld, terwijl Lareb inmiddels diverse andere meldingen op dit gebied heeft ontvangen. Zo zijn naast twee meldingen van urineretentie, pollakisurie en een verminderde urineflow beide vijf keer gemeld. De indicaties waarvoor mirabegron wordt gebruikt zouden ook de reactie kunnen verklaren – *confounding by indication* genoemd – en een causale relatie tussen de reactie en mirabegron kan niet bij alle meldingen worden aangetoond. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de bijwerkingen bij mirabegron en wordt een aantal potentiële risico's besproken dat op grond van het werkingsmechanisme en het publiekelijk toegankelijke *risk management plan* kan optreden [8].

## Niet anticholinerg

Anders dan de andere urologische spasmolytica, zoals tolterodine en solifenacine, werkt de selectieve  $\beta_3$ -agonist mirabegron niet anticholinerg. In een fase III-onderzoek werd bij 2,8% van de mirabegrongebruikers bijvoorbeeld de anticholinerge bijwerking droge mond gezien en bij 8,6% van de tolterodinegroep [4].

Wanneer de urine zich ophoopt in de blaas, heeft de sympathische zenuwstimulatie de overhand. Noradrenaline wordt afgegeven, wat voornamelijk leidt tot de activatie van de  $\beta_3$ -adrenerge receptoren in de blaasmusculatuur en daaropvolgend relaxatie van het gladde spierweefsel in de

# Bijwerkingenprofiel in de officiële productinformatie van mirabegron

orgaanklasse	vaak (1-10%)	soms (0,1-1%)	zelden (0,01-0,1%)	niet bekend
infecties en parasitaire aandoeningen	urinewegsinfecties	vaginale infecties, cystitis		
psychische stoornissen				slapeloosheid
oogaandoeningen			ooglidoedeem	
hartaandoeningen	tachycardie	palpataties, atriumfibrilleren		
maagdarmstelselaandoeningen	misselijkheid	dyspepsie, gastritis	lipoedeem	
huid- en onderhuidaandoeningen		urticaria, huiduitslag, maculaire uitslag, papulaire uitslag, pruritus	Leukocytoclastische vasculitis, purpura, angio-oedeem	
skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		gewrichtszwelling		
voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		vulvovaginale pruritus		
onderzoeken		verhoogde bloeddruk, GGT verhoogd, ASAT verhoogd, ALAT verhoogd		
nier- en urinewegaandoeningen			urineretentie	

blaas. Hierdoor wordt de urineopslagfunctie van de blaas verbeterd [3,5,6].

## Selectiviteit

Preklinisch onderzoek laat een duidelijke affiniteit en werkzaamheid zien voor  $\beta_3$ -receptoren [9,10]. Het huidige bijwerkingenprofiel en de klinische studies laten echter een aantal opmerkelijke bijwerkingen zien die mogelijk gemiddeld zijn door een agonistische werking op zowel  $\beta_1$ - als  $\beta_2$ -receptoren.

Zo traden cardiovasculaire bijwerkingen als tachycardie, palpataties, atriumfibrilleren en een verhoogde bloeddruk op tijdens klinisch onderzoek [11]. Langetermijneffecten en gebruik bij patiënten met cardiovasculaire risicofactoren zijn vooralsnog, behoudens ten aanzien van hypertensie, niet bekend.

Sinds 4 september 2015 is mirabegron gecontraïndiceerd voor gebruik bij patiënten met ernstige ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk  $\geq 180$  mmHg en/of diastolische bloeddruk  $\geq 110$  mmHg), aangezien er ernstige gevallen van hypertensie zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met mirabegron [12]. Andere cardiovasculaire risicofactoren gelden op dit moment niet als contra-indicatie. Momenteel lopen er nog verschillende studies van de fabrikant om de cardiovasculaire veiligheid verder te bestuderen, bijvoorbeeld voor bijwerkingen op de lange termijn en bij patiënten met reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen [13].

Verhoging van de intra-oculaire druk (IOD) is theoretisch voorstelbaar als er sprake zou zijn van eventuele  $\beta_2$ -stimulatie, echter bij een fase I-onderzoek zijn er geen verschillen in IOD gezien bij mirabegron ten opzichte van placebo [14].

Metabolisatie van mirabegron vindt plaats middels deal-

kylering, oxidering, glucuronidering en amidehydrolyse tot inactieve metabolieten. CYP2D6 en CYP3A4 spelen hierin een beperkte rol, en daarnaast butyrylcholinesterase, uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase (UGT) en mogelijk alcoholdehydrogenase (ADH).

De fabrikant raadt aan om bij nier- en/of leverinsufficiëntie in combinatie met een sterke CYP3A4-remmer de dosering van mirabegron aan te passen [1]. Vanwege de beperkte rol van CYP2D6 in het metabolisme is de invloed van CYP2D6-remmers (bijvoorbeeld paroxetine) op mirabegron niet aanmerkelijk, maar een interactie is niet geheel uit te sluiten [15,16]. Verder is mirabegron een matige remmer van CYP2D6 en een zwakke remmer van CYP3A en P-gp [1]. Voorlopig bewaakt de KNMP Kennisbank alleen op een interactie met metoprolol en is het advies, afhankelijk van de indicatie, mirabegron of metoprolol te vervangen of de patiënt te informeren over mogelijke bijwerkingen [3]. De klinische relevantie van de matige CYP2D6-remming en zwakke P-gp-remming van mirabegron bij andere substraten is nog niet bekend.

De productinformatietekst vermeldt dat voorzichtigheid is geboden bij CYP2D6-substraten met een smalle therapeutische marge (bijvoorbeeld flecaïnide en imipramine) en eventueel P-gp-substraten zoals dabigatran en digoxine [1]. In theorie zouden er interindividuele interacties kunnen optreden met bijvoorbeeld CYP2D6-substraten, zoals duloxetine of risperidon [15,16]. Op zichzelf heeft CYP2D6-polymorfisme een minimale invloed op de blootstelling aan mirabegron [11]. Maar mogelijk kan een CYP2D6-polymorfisme wel een rol spelen in de uiteindelijke klinische relevantie van een interactie tegelijkertijd met bijvoorbeeld een CYP2D6-remmer.

## $\beta_3$ -receptor

De  $\beta_3$ -receptoren zijn niet alleen aanwezig in de blaas, maar ook in bruin vetweefsel, de dikke darm, het hart, de galwegen

en mogelijk in de hersenen [17-19]. Oorspronkelijk is mirabegron ontwikkeld voor de behandeling van diabetes mellitus en overgewicht. Bèta-adrenerge activering van bruin vetweefsel stimuleert thermogenese en vetverbranding, en zou zich zo kunnen uiten in afname van adipositas, leidend tot gewichtsafname bij een verhoogd energieverbruik [20,21].

Verder laat preklinisch onderzoek zien dat  $\beta_3$ -stimulatie leidt tot een verminderde contractie in de colon en een verhoogde afgifte van somatostatine [22]. Een verminderde contractie in de colon zou mogelijk obstipatie kunnen initiëren. Als potentieel geneesmiddel voor patiënten met het prikkelbaredarmsyndroom, is in een fase I-studie solabegron bij gezonde vrijwilligers, een andere  $\beta_3$ -agonist, bestudeerd, waarbij geen significante verschillen in de darmfunctie ten opzichte van placebo werden gezien [23]. Preklinisch onderzoek laat tevens zien dat  $\beta_3$ -stimulatie door middel van een andere  $\beta_3$ -agonist amibegron de synthese van tryptofaan (precursor van serotonine) en serotonine in de hersenen verhoogt [17]. Hierdoor is amibegron preklinisch ook onderzocht als behandeling voor angst en/of depressie [24,25]. Voor zover ons bekend is mirabegron niet onderzocht voor deze indicaties, maar mogelijk kan op theoretische gronden mirabegron tot een afname van angst of depressie leiden. Opvallend is ook slapeloosheid, de eerste psychische bijwerking die onlangs is toegevoegd aan het bijwerkingenprofiel [1].

Tot slot komen  $\beta_3$ -receptoren ook tot expressie in het menselijk hart. Stimulatie leidt tot een negatief-inotropie effect in ventriculair weefsel en afgifte van stikstofoxide [19,26]. Of deze effecten een rol spelen in het huidige bijwerkingenprofiel van mirabegron is ons niet bekend.

### Andere bijwerkingen

$\beta_3$ -stimulatie zou niet verstorend werken op de blaaslediging, op grond van preklinisch onderzoek [1]. Mirabegron zorgt voor een verhoogde concentratie cAMP in het blaasweefsel, waardoor de urineopslagfunctie verbetert. Wanneer de blaas geledigd wordt, zorgt activering van de muscarine- $M_2$ -receptor ervoor dat de  $\beta_3$ -receptorgeïnduceerde toename van cAMP geremd wordt. Het is echter niet uit te sluiten dat deze negatieve terugkoppeling niet absoluut is en dat er toch verhoging van het urinevolumeresidu zou kunnen optreden. Wellicht met als gevolg het sneller optreden van urineweginfecties door stasis van urine. Optreden van urineretentie zelf leek aanvankelijk niet waarschijnlijk, gezien het ongemoeid laten van de cholinerge receptoren. Ook uit een klinische studie bleek dat patiënten met mirabegron geen verhoogd risico hadden op urineretentie [27]. Dit was echter gebaseerd op onderzoek bij slechts tweehonderd patiënten en inmiddels is urineretentie postmarketing waargenomen en opgenomen in het overzicht van bijwerkingen in de officiële productinformatie. Daarnaast vermeldt de SmPC-tekst meerdere bijwerkingen in het kader van een overgevoelig-

## BIJ GEBRUIKERS VAN MIRABEGRON ZIJN ERNSTIGE GEVALLEN VAN HYPERTENSIE GEMELD

heidsreactie. Theoretisch zouden er vele andere uitingen van overgevoeligheidsreacties kunnen optreden.

Verder is een mogelijk risico op QT-intervalverlenging nog niet duidelijk. Tijdens de klinische studies zijn er geen relevante QT-intervalverlengingen waargenomen, maar hiervan waren patiënten met een voorgeschiedenis en eventuele comedicaatie die het QT-interval verlengen uitgesloten [28]. In de lopende studies van mirabegron wordt ook de mogelijke QT-intervalverlenging verder bestudeerd [13].

Ten slotte was er in de studiefase een lichte verhoging van gammaglutamyltransferase (gamma-GT), aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) te zien, maar deze verschilde niet significant ten opzicht van een placebo [29]. Er lopen momenteel geen specifieke studies om deze verhogingen nader te onderzoeken, maar bij reeds lopende studies worden wel laboratoriumparameters, waaronder leverenzymen, bepaald [13]. ■

Tim Smeets is apotheker en Annemarie Hansma is internist np. Beiden zijn werkzaam bij het Bijwerkingencentrum Lareb.

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.

### Omgekeerde zwarte driehoek

Alle geneesmiddelen die zijn geregistreerd na 1 januari 2011 en die zijn onderworpen aan additionele monitoring, zijn te herkennen aan de omgekeerde zwarte driehoek. Dit geldt ook voor mirabegron dat in december 2012 werd geregistreerd [7]. Doordat de ervaring met mirabegron vooralsnog beperkt is, is het melden van (vermoedelijke) bijwerkingen essentieel. Bijwerkingencentrum Lareb beoordeelt de meldingen en stuurt deze door naar het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het CBG analyseert vervolgens de balans tussen de voordelen en de risico's.

Volgens de officiële productinformatie (Summary of Product Characteristics, SmPC) van mirabegron zijn tachycardie en urineweginfecties vaak optredende bijwerkingen. Verder zijn onder meer bekende bijwerkingen: verhoogde bloeddruk, urticaria, angio-oedeem en gastro-intestinale klachten zoals misselijkheid en dyspepsie (zie tabel voor het volledige huidige bijwerkingenprofiel) [1]

## Literatuur

1. SmPC Betmiga®. [version date: 2015, access date: 30-7-2015] [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. GIPdatabank, Zorginstituut Nederland. [version date: 2015, access date: 29-7-2015] <https://www.gipdatabank.nl/>.
3. KNMP Kennisbank, Informatorium Medicamentorum. [version date: 2015, access date: 29-7-2015] <https://kennisbank.knmp.nl/>.
4. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a beta(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol*. 2013;63(2):296-305.
5. Goulooze SC, Cohen AF, Rissmann R. Mirabegron. *Br.J Clin Pharmacol* 2015;
6. Tyagi P, Tyagi V, Chancellor M. Mirabegron: a safety review. *Expert Opin. Drug Saf* 2011;10(2):287-94.
7. European Medicines Agency, medicines under additional monitoring. [version date: 2015, access date: 4-11-2015] [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000365.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp).
8. European Medicines Agency, Betmiga EPAR – Public assessment report. [version date: 15-1-2013, access date: 4-11-2015] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002388/WC500137308.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002388/WC500137308.pdf).
9. Takasu T, Ukai M, Sato S, Matsui T, Nagase I, Maruyama T, Sasamata M, Miyata K, Uchida H, Yamaguchi O. Effect of (R)-2-[[2-aminothiazol-4-yl]-4'-{2-[[2-hydroxy-2-phenylethyl]amino]ethyl} acetanilide (YM178), a novel selective beta3-adrenoceptor agonist, on bladder function. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;321(2):642-7.
10. Hatanaka T, Ukai M, Watanabe M, Someya A, Ohtake A, Suzuki M, Ueshima K, Sato S, Sasamata M. In vitro and in vivo pharmacological profile of the selective beta3-adrenoceptor agonist mirabegron in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 2013;386(3):247-53.
11. Samenvatting voor het publiek van het Risk Management Plan (RMP). Toegankelijk via de website van de European Medicines Agency. [version date: 2012, access date: 26-7-2015] [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002388/WC500137308.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002388/WC500137308.pdf).
12. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. [version date: 2015, access date: 7-9-2015] <http://www.cbg-meb.nl/voor-mensen/voor-zorgverleners/documenten/brieven/2015/09/04/dhpc-betmiga>.
13. Astellas 2015 Oct 8; Lareb Questions Mirabegron.
14. Novack GD, Lewis RA, Vogel R, Sheth N, Swearingen D, Rasmussen S, Hantsbarger G, Martin NE. Randomized, double-masked, placebo-controlled study to assess the ocular safety of mirabegron in healthy volunteers. *J Ocul. Pharmacol Ther*. 2013;29(7):674-80.
15. Department of medicine, Indiana University. P450 Drug Interaction Table. [version date: 2015, access date: 10-9-2015] <http://medicine.iupui.edu/CLINPHARM/ddis/clinical-table>.
16. Truven health analytics, Micromedex® solutions. [version date: 2015, access date: 30-7-2015] [www.micromedexsolutions.com](http://www.micromedexsolutions.com).
17. Claustre Y, Leonetti M, Santucci V, Bougault I, Desvignes C, Rouquier L, Aubin N, Keane P, Busch S, Chen Y, et al. Effects of the beta3-adrenoceptor (Adrb3) agonist SR58611A (amibegron) on serotonergic and noradrenergic transmission in the rodent: relevance to its antidepressant/anxiolytic-like profile. *Neuroscience*. 2008;156(2):353-64.
18. Lipworth BJ. Clinical pharmacology of beta 3-adrenoceptors. *Br.J Clin Pharmacol* 1996;42(3):291-300.
19. Michel MC, Harding SE, Bond RA. Are there functional beta(3)-adrenoceptors in the human heart? *Br.J Pharmacol* 2011;162(4):817-22.
20. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009;360(15):1509-17.
21. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009;360(15):1500-8.
22. Schemann M, Hafsi N, Michel K, Kober OI, Wollmann J, Li Q, Zeller F, Langer R, Lee K, Celtek S. The beta3-adrenoceptor agonist GW427353 (Solabegron) decreases excitability of human enteric neurons via release of somatostatin. *Gastroenterology*. 2010;138(1):266-74.
23. Grudell AB, Camilleri M, Jensen KL, Foxx-Orenstein AE, Burton DD, Ryks MD, Baxter KL, Cox DS, Dukes GE, Kelleher DL, et al. Dose-response effect of a beta3-adrenergic receptor agonist, solabegron, on gastrointestinal transit, bowel function, and somatostatin levels in health. *Am.J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2008;294(5):G1114-G1119
24. Stemmelin J, Cohen C, Terranova JP, Lopez-Grancha M, Pichat P, Bergis O, Decobert M, Santucci V, Francon D, Alonso R, et al. Stimulation of the beta3-Adrenoceptor as a novel treatment strategy for anxiety and depressive disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(3):574-87.
25. Tanyeri P, Buyukokuroglu ME, Mutlu O, Ulak G, Akar FY, Celikyurt IK, Erden BF. Evidence that the anxiolytic-like effects of the beta3 receptor agonist amibegron involve serotonergic receptor activity. *Pharmacol Biochem. Behav*. 2013;110:27-32.
26. Moens AL, Yang R, Watts VL, Barouch LA. Beta 3-adrenoreceptor regulation of nitric oxide in the cardiovascular system. *J Mol. Cell. Cardiol*. 2010;48(6):1088-95.
27. Nitti VW, Rosenberg S, Mitcheson DH, He W, Fakhoury A, Martin NE. Urodynamics and safety of the beta(3)-adrenoceptor agonist mirabegron in males with lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction. *J Urol*. 2013;190(4):1320-7.
28. Malik M, van Gelderen EM, Lee JH, Kowalski DL, Yen M, Goldwater R, Mujais SK, Schaddelee MP, de KP, Kaibara A, et al. Proarrhythmic safety of repeat doses of mirabegron in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled thorough QT study. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(6):696-706.
29. Nitti VW, Chapple CR, Walters C, Blauwet MB, Herschorn S, Milsom I, Auerbach S, Radziszewski P. Safety and tolerability of the beta3-adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial. *Int J Clin Pract*. 2014;68(8):972-85.
30. Lareb Database. [version date: 2015, access date: 27-7-2015] <http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen>.
31. Bijwerkingencentrum Lareb. An overview of reports on mirabegron. [version date: 2015, access date: [http://www.lareb.nl/Signalen/KWB\\_2015\\_2\\_mirabegron](http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2015_2_mirabegron)].