

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 25 mg de mirabegron.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé ovale de couleur marron gravé avec le logo de la société et la mention « 325 » sur la même face.

## **4. DONNES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

##### Adultes (y compris les patients âgés)

La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour à prendre pendant ou en dehors des repas.

##### Populations particulières

##### *Insuffisance rénale et hépatique*

Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou chez les patients sous hémodialyse) ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces populations de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Le tableau suivant fournit la dose journalière recommandée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en l'absence ou en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

		Inhibiteurs puissants du CYP3A <sup>(3)</sup>	
		Sans inhibiteur	Avec inhibiteur
Insuffisance rénale <sup>(1)</sup>	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	50 mg	25 mg
	Sévère	25 mg	Non recommandé
Insuffisance hépatique <sup>(2)</sup>	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	25 mg	Non recommandé

1. Légère : DFG de 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; Modérée : DFG de 30 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; Sévère : DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Légère : classe A de Child-Pugh ; Modérée : classe B de Child-Pugh.
3. Inhibiteurs puissants du CYP3A : voir rubrique 4.5

#### *Sexe*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du mirabegron chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Le comprimé doit être pris une fois par jour avec une boisson ; les comprimés doivent être avalés entiers et ne pas être croqués, fractionnés ou écrasés.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Insuffisance rénale

Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou chez les patients sous hémodialyse) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ; une réduction de la posologie à 25 mg est recommandée dans cette population sur la base d'une étude de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Betmiga n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5).

#### Insuffisance hépatique

Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. L'utilisation de Betmiga n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5).

## Hypertension artérielle

Betmiga n'a pas été évalué chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère non équilibrée (pression artérielle systolique  $\geq 180$  mm Hg et/ou pression artérielle diastolique  $\geq 110$  mm Hg) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. Les données sont limitées chez les patients atteints d'hypertension artérielle de stade 2 (pression artérielle systolique  $\geq 160$  mm Hg et/ou pression artérielle diastolique  $\geq 100$  mm Hg).

## Patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis

Mirabegron, à des doses thérapeutiques, n'a pas démontré d'allongement significatif du QT dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1). Cependant, comme les patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, n'étaient pas inclus dans ces études cliniques, les effets du mirabegron chez ces patients ne sont pas connus. La prudence est recommandée lorsque mirabegron est administré chez ces patients.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Données *in vitro*

Le mirabegron est transporté et métabolisé par plusieurs voies. Le mirabegron est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4, du CYP2D6, de la butyrylcholinestérase, des uridines diphospho-glucuronosyltransférases (UGT), du transporteur du flux sortant glycoprotéine P (P-gp) et des transporteurs du flux entrant de cations organiques (TCO) TCO1, TCO2 et TCO3. Les études du mirabegron réalisées avec des microsomes hépatiques humains et des enzymes du CYP humain recombinantes ont montré que le mirabegron est un inhibiteur modéré et temps-dépendant du CYP2D6 et qu'il est un inhibiteur faible du CYP3A. Aux concentrations élevées, le transport des médicaments par la P-gp a été inhibé par le mirabegron.

### Données *in vivo*

#### *Polymorphisme du CYP2D6*

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 a un effet minimal sur l'exposition plasmatique moyenne au mirabegron (voir rubrique 5.2.). Une interaction du mirabegron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas prévue et n'a pas été étudiée. Aucune adaptation posologique du mirabegron n'est nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2D6.

#### *Interactions médicamenteuses*

L'effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique du mirabegron et l'effet du mirabegron sur la pharmacocinétique d'autres médicaments ont été examinés dans des études à dose unique et répétées. La plupart des interactions médicamenteuses ont été étudiées en utilisant une dose de 100 mg de mirabegron administrée sous forme de comprimés à libération prolongée (formulation OCAS : « oral controlled absorption system »). Les études d'interactions du mirabegron avec le métoprolol et la metformine ont été réalisées avec une dose de 160 mg de mirabegron à libération immédiate (LI).

Il n'est pas prévu d'interactions cliniquement pertinentes entre le mirabegron et les médicaments inhibiteurs et inducteurs des transporteurs ou des substrats de l'une des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), à l'exception de l'effet inhibiteur du mirabegron sur le métabolisme des substrats du CYP2D6.

#### *Effets des inhibiteurs enzymatiques*

L'exposition au mirabegron (AUC) a augmenté 1,8 fois en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A/P-gp kétoconazole chez des volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire

quand Betmiga est associé avec des inhibiteurs du CYP3A et/ou P-gp. Cependant, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (DFG de 30 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir et la clarithromycine, la dose recommandée est de 25 mg par jour, indifféremment pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2). Betmiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Effets des inducteurs enzymatiques*

Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A ou du P-gp diminuent les concentrations plasmatiques du mirabegron. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand le mirabegron est administré avec de la rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A ou du P-gp aux doses thérapeutiques.

#### *Effets du mirabegron sur les substrats du CYP2D6*

Chez des volontaires sains, l'effet inhibiteur du mirabegron vis-à-vis du CYP2D6 est modéré et l'activité du CYP2D6 est rétablie dans les 15 jours suivant l'arrêt du mirabegron. Des doses quotidiennes répétées de mirabegron à libération immédiate ont entraîné une augmentation de 90 % de la C<sub>max</sub> et une augmentation de 229 % de l'AUC d'une dose unique de métoprolol. Des doses quotidiennes répétées de mirabegron ont entraîné une augmentation de 79 % de la C<sub>max</sub> et une augmentation de 241 % de l'AUC d'une dose unique de désipramine.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante du mirabegron avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés de façon importante par le CYP2D6, tels que la thioridazine, les antiarythmiques de type 1C (par exemple flécaïnide, propafénone) et les antidépresseurs tricycliques (par exemple imipramine, désipramine). La prudence est également recommandée en cas d'administration concomitante du mirabegron avec des substrats du CYP2D6 dont les doses sont individuellement titrées.

#### *Effets du mirabegron sur les transporteurs*

Le mirabegron est un inhibiteur faible du P-gp. Les valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'AUC du mirabegron sont augmentées, respectivement, de 29 % et 27 % chez les volontaires sains avec la digoxine, un substrat de la P-gp. En cas d'instauration d'un traitement par le mirabegron en association avec la digoxine, la dose initiale de digoxine doit être la plus faible possible. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour la titration de la dose de digoxine jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité. Le potentiel d'inhibition du P-gp par mirabegron doit être pris en considération quand Betmiga est associé avec des substrats sensibles de la P-gp comme par exemple le dabigatran.

#### *Autres interactions*

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée quand le mirabegron était administré en association avec de la solifénacine, de la tamsulosine, de la warfarine, de la metformine ou des contraceptifs oraux de type combiné contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel à des doses thérapeutiques. Une adaptation posologique n'est pas recommandée.

Une augmentation de l'exposition au mirabegron liée à des interactions médicamenteuses peut favoriser une augmentation du rythme cardiaque.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du mirabegron chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Betmiga n'est pas

recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

Le mirabegron est excrété dans le lait chez les rongeurs et il est donc prévisible qu'il soit présent dans le lait maternel humain (voire rubrique 5.3). Il n'a pas été mené d'études pour évaluer l'effet du mirabegron sur la lactation chez la femme, sa présence dans le lait maternel ou ses effets sur l'enfant allaité.

Le mirabegron ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fécondité

Il n'a pas été observé d'effets liés au traitement sur la fécondité chez les animaux recevant le mirabegron (voir rubrique 5.3). L'effet du mirabegron sur la fécondité humaine n'a pas été établi.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Betmiga n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

La tolérance du mirabegron a été évaluée chez 8 433 patients souffrant une hyperactivité vésicale (HAV), dont 5 648 patients ayant reçu au moins une dose de mirabegron dans le programme clinique de phases II/III et 622 patients ayant reçu le mirabegron pendant au moins un an (365 jours). Dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo d'une durée de 12 semaines, 88 % des patients ont terminé le traitement par le mirabegron et 4 % des patients l'ont arrêté en raison d'événements indésirables. La sévérité de la plupart des effets indésirables est légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par le mirabegron 50 mg au cours des trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 12 semaines sont une tachycardie et des infections urinaires. La fréquence des tachycardies a été de 1,2 % chez les patients recevant le mirabegron 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1 % des patients traités par le mirabegron 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9 % chez les patients recevant le mirabegron 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par le mirabegron 50 mg. Les effets indésirables graves incluaient une fibrillation auriculaire (0,2%).

Le type et la sévérité des effets indésirables observés pendant l'étude contrôlée *versus* comparateur actif (antimuscarinique) d'une durée d'un an (étude à long terme) ont été similaires à ceux observés dans les trois études de phase III en double aveugle *versus* placebo de 12 semaines.

### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec mirabegron dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 12 semaines.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infection urinaire	Infection vaginale Cystite	
Affections oculaires			Œdème palpébral
Affections cardiaques	Tachycardie	Palpitations Fibrillation auriculaire	
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie Gastrite	Œdème labial
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire Eruption cutanée Eruption maculeuse Eruption papuleuse Prurit	Vascularite leucocytoclasique Purpura
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Œdème articulaire	
Affections des organes de reproduction et du sein		Prurit vulvo-vaginal	
Investigations		Augmentation de la pression artérielle Augmentation des GGT Augmentation de l'ASAT Augmentation de l'ALAT	

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Des monodoses de mirabegron allant jusqu'à 400 mg ont été administrées à des volontaires sains. A cette dose, les événements indésirables rapportés ont inclut des palpitations (1 sujet sur 6) et une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute (bpm) (3 sujets sur 6). Chez des volontaires sains, des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique ont été observées après l'administration de doses répétées de mirabegron allant jusqu'à 300 mg par jour pendant 10 jours.

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et de soutien. En cas de surdosage, une surveillance de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'ECG est recommandée.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Urologiques, Antispasmodiques urinaires, code ATC : G04BD12.

#### Mécanisme d'action

Le mirabegron est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs bêta 3-adrénergiques. Le mirabegron a induit le relâchement du détrusor chez le rat et du tissu humain isolé, augmenté les concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans le tissu vésical de rat et exercé un effet myorelaxant sur la vessie dans des modèles de fonction vésicale chez le rat. Le mirabegron a augmenté le volume mictionnel moyen et diminué la fréquence des contractions non mictionnelles, sans avoir d'effet sur la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel dans des modèles d'hyperactivité vésicale chez le rat. Le mirabegron a diminué la fréquence des mictions dans un modèle chez le singe. Ces résultats indiquent que le mirabegron améliore la fonction de remplissage vésical en stimulant les récepteurs bêta-3-adrénergiques de la vessie.

Lorsque l'urine s'accumule dans la vessie pendant la phase de remplissage, la stimulation du système nerveux sympathique prédomine. La noradrénaline est libérée par les terminaisons nerveuses, ce qui entraîne essentiellement l'activation des récepteurs bêta 3-adrénergiques dans le muscle vésical et donc la relaxation du détrusor. Pendant la phase mictionnelle, la vessie est contrôlée essentiellement par le système nerveux parasympathique. L'acétylcholine, libérée par les terminaisons nerveuses pelviennes, stimule les récepteurs cholinergiques M2 et M3, ce qui induit la contraction de la vessie. L'activation de la voie M2 inhibe également l'augmentation de l'AMPC induite par les récepteurs bêta 3-adrénergiques. Par conséquent, la stimulation de ces récepteurs ne devrait pas interférer avec le processus mictionnel. Cela a été confirmé chez des rats présentant une obstruction partielle de l'urètre, chez lesquels le mirabegron a diminué la fréquence des contractions non mictionnelles sans modifier le volume mictionnel, la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel.

### Effets pharmacodynamiques

#### *Urodynamique*

Le mirabegron administré aux doses de 50 mg et 100 mg une fois par jour pendant 12 semaines chez des hommes présentant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) et une obstruction sous-vésicale (OSV) n'a pas eu d'effet sur les paramètres cystométriques et il a été bien toléré. Les effets du mirabegron sur le débit urinaire maximum et sur la pression du détrusor au débit maximum ont été évalués dans cette étude urodynamique menée chez 200 hommes présentant des SBAU/OSV. L'administration du mirabegron aux doses de 50 mg et 100 mg une fois par jour pendant 12 semaines n'a pas eu d'effet négatif sur le débit maximum ou la pression du détrusor au débit maximum. Dans cette étude chez des patients masculins souffrant de SBAU/OSV, la variation moyenne ajustée (erreur standard) du volume du résidu post mictionnel entre l'état initial et la fin du traitement était de 0,55 mL (10,702), 17,89 mL (10,190), 30,77 mL (10,598) pour les groupes placebo, mirabegron 50 mg et mirabegron 100 mg.

#### *Effet sur l'intervalle QT*

Le mirabegron aux doses de 50 mg ou 100 mg n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QT corrigé individuellement pour la fréquence cardiaque (intervalle QTcI) que ce soit dans la population totale étudiée ou chez les patients de chacun des deux sexes.

Une étude approfondie portant sur l'intervalle QT (TQT) (n = 164 hommes volontaires sains et n = 153 femmes volontaires saines d'un âge moyen de 33 ans) a été menée pour évaluer l'effet de l'administration orale répétée du mirabegron à la dose indiquée (50 mg une fois par jour) et à deux doses supra-thérapeutiques (100 mg et 200 mg une fois par jour) sur l'intervalle QTcI. Les doses supra-thérapeutiques représentent environ 2,6 et 6,5 fois respectivement l'exposition à la dose thérapeutique. Une dose unique de 400 mg de moxifloxacine a été utilisée comme contrôle positif. Chaque palier de dose de mirabegron et de moxifloxacine a été évalué dans des groupes de traitement séparés incluant chacun un contrôle par placebo (plan croisé en groupes parallèles). Chez les hommes et les femmes recevant le mirabegron aux doses de 50 mg et 100 mg, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a excédé 10 msec à aucun temps d'évaluation pour la plus grande différence moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au placebo à un temps d'évaluation donné. Chez les femmes recevant le mirabegron à la dose de 50 mg, la différence moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au placebo 5 heures après la dose a été de 3,67 msec (limite supérieure de l'IC95 % unilatéral : 5,72 msec). Chez les hommes, la différence a été de 2,89 msec (limite



supérieure de l'IC95 % unilatéral : 4,90 msec). A la dose de 200 mg de mirabegron, l'intervalle QTcI n'a excédé 10 msec à aucun temps d'évaluation chez les hommes, tandis que chez les femmes, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a pas excédé 10 msec entre 0,5 et 6 heures, avec une différence maximale par rapport au placebo après 5 heures, où l'effet moyen a été de 10,42 msec (limite supérieure de l'IC à 95 % unilatéral, 13,44 msec). Les résultats pour les intervalles QTcF et QTcIf ont concordé avec ceux observés pour le QTcI.

Dans cette étude TQT, le mirabegron a induit une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque sur l'ECG dans l'intervalle des doses de 50 mg à 200 mg étudiées. Chez les volontaires sains, la différence moyenne maximale de la fréquence cardiaque par rapport au placebo a été de 6,7 bpm avec le mirabegron 50 mg à 17,3 bpm avec le mirabegron 200 mg.

#### *Effets sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez les patients présentant une hyperactivité vésicale*

Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale (âge moyen = 59 ans) inclus dans les trois études de phase III de 12 semaines en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, recevant le mirabegron 50 mg une fois par jour, il a été observé une augmentation de la différence moyenne par rapport au placebo d'environ 1 bpm pour la fréquence cardiaque et d'environ 1 mmHg ou moins pour la pression artérielle systolique/diastolique (PAS/PAD). Les modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sont réversibles à l'arrêt du traitement.

#### *Effet sur la pression intraoculaire (PIO)*

Chez des volontaires sains, le mirabegron administré à raison de 100 mg une fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation de la PIO après 56 jours de traitement. Dans une étude de phase I menée pour évaluer l'effet du mirabegron sur la PIO à l'aide d'un tonomètre à aplanation de Goldmann chez 310 volontaires sains, la dose de mirabegron 100 mg a été non inférieure au placebo pour le critère principal, à savoir la différence moyenne de la PIO moyenne mesurée à J 56 par rapport à l'état initial ; la limite supérieure de l'IC95 % bilatéral de la différence entre le mirabegron 100 mg et le placebo a été de 0,3 mmHg.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du mirabegron a été évaluée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale caractérisée par des symptômes d'impériosité urinaire et de pollakiurie avec ou sans incontinence urinaire dans trois études de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chacune d'une durée de 12 semaines. Des femmes (72 %) et des hommes (28 %) d'un âge moyen de 59 ans (extrêmes : 18-95 ans) ont été inclus. La population étudiée était composée d'environ 48 % de patients naïfs de traitement antimuscarinique et d'environ 52 % de patients traités antérieurement par un médicament antimuscarinique. Dans l'une de ces études, 495 patients ont reçu un contrôle actif (toltérodine, formulation à libération prolongée).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient (1) la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures entre l'état initial et la fin du traitement et (2) la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures entre l'état initial et la fin du traitement, sur la base d'un calendrier mictionnel rempli pendant 3 jours consécutifs. Le mirabegron a induit des améliorations significatives, statistiquement supérieures par rapport au placebo pour les deux co-critères principaux et pour les critères secondaires (voir tableaux 1 et 2).

**Tableau 1 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études combinées mesurés à la fin du traitement**

Paramètre	Études combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)</b>		
n	878	862
Valeur initiale moyenne	2,73	2,71
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,10	-1,49
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,40 (-0,58 ; -0,21)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)</b>		
n	1 328	1 324
Valeur initiale moyenne	11,58	11,70
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,20	-1,75
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,55 (-0,75 ; -0,36)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)</b>		
n	1 328	1 322
Valeur initiale moyenne	159,2	159,0
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	9,4	21,4
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	11,9 (8,3 ; 15,5)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)</b>		
n	1 325	1 323
Valeur initiale moyenne	2,39	2,42
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,15	-0,26
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,11 (-0,16 ; -0,07)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (FAS-I) (critère secondaire)</b>		
n	858	834
Valeur initiale moyenne	2,42	2,42
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,98	-1,38
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,40 (-0,57 ; -0,23)
Valeur p	--	< 0,001#

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Nombre moyen d'épisodes d'urgenterie de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)</b>		
n	1 324	1 320
Valeur initiale moyenne	5,61	5,80
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,29	-1,93
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,64 (-0,89 ; -0,39)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Satisfaction vis-à-vis du traitement - Echelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)</b>		
n	1 195	1 189
Valeur initiale moyenne	4,87	4,82
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	1,25	2,01
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	0,76 (0,52 ; 1,01)
Valeur p	--	< 0,001*

Les études combinées comprenaient les études 046 (Europe/Australie), 047 (Amérique du Nord) et 074 (Europe/Amérique du Nord).

† Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe et l'étude.

\* Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 sans ajustement de multiplicité.

# Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.

FAS : population *Full analysis set*, tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament étudié et pour lesquels les données des paramètres urinaires sont disponibles dans le calendrier mictionnel au début de l'étude et à au moins un point de mesure sous traitement.

FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

IC : intervalle de confiance

**Tableau 2 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études 046, 047 et 074 mesurés à la fin du traitement**

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Valeur initiale moyenne	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,72 ; -0,09)	(-0,42 ; 0,21)	--	(-0,66 ; -0,03)	--	(-0,76 ; -0,08)
Valeur p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Valeur initiale moyenne	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,90 ; -0,29)	(-0,55 ; 0,06)	--	(-0,98 ; -0,24)	--	(-0,76 ; -0,08)
Valeur p	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Valeur initiale moyenne	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Intervalle de confiance à 95 %	--	(6,3 ; 17,4)	(7,1 ; 18,2)	--	(4,4 ; 17,9)	--	(6,3 ; 18,6)

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Valeur p	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
<b>Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Valeur initiale moyenne	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,17 ; -0,02)	(-0,15 ; 0,01)	--	(-0,18 ; -0,04)	--	(-0,22 ; 0,06)
Valeur p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (FAS-I) (critère secondaire)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Valeur initiale moyenne	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,62 ; -0,05)	(-0,38 ; -0,33)	--	(-0,72 ; 0,15)	--	(-0,69 ; -0,08)
Valeur p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Nombre moyen d'épisodes d'impériosité urinaire de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Valeur initiale moyenne	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-1,02 ; -0,18)	(-0,84 ; -0,00)	--	(-1,20 ; -0,30)	--	(-1,01 ; -0,16)
Valeur p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Satisfaction vis-à-vis du traitement - Echelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Valeur initiale moyenne	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Intervalle de confiance à 95 %	--	(0,25 ; 1,07)	(0,14 ; 0,95)	--	(0,4 ; 1,3)	--	(0,41 ; 1,25)
Valeur p	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe et la région géographique.

\* Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 sans ajustement de multiplicité.

# Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.

‡ Pas statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.

FAS : population *Full analysis set*, tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament étudié et pour lesquels les données des paramètres urinaires sont disponibles dans le calendrier mictionnel au début de l'étude et à au moins un point de mesure sous traitement.

FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

Le mirabegron 50 mg une fois par jour a été efficace au premier temps d'évaluation après 4 semaines et l'efficacité a été maintenue pendant toute la période de traitement de 12 semaines. Une étude à long terme randomisée, *versus* contrôle actif, a démontré que l'efficacité était maintenue sur une période de traitement d'un an.

*Amélioration subjective de la qualité de vie liée à la santé*

Dans les trois études de phase III de 12 semaines en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, le traitement des symptômes d'hyperactivité vésicale par le mirabegron administré une fois par jour s'est accompagné d'une amélioration statistiquement significative des mesures suivantes de la qualité de vie liée à la santé par rapport au placebo : satisfaction vis-à-vis du traitement et gêne liée aux symptômes.

*Efficacité chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale ayant reçu ou non un traitement antimuscarinique antérieurement*

L'efficacité a été démontrée chez les patients ayant reçu ou non un médicament antimuscarinique antérieurement pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. De plus, le mirabegron a été efficace chez les patients qui avaient arrêté le traitement antimuscarinique antérieur en raison d'un effet insuffisant (voir tableau 3).

**Tableau 3 : Co-critères principaux d'efficacité chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale et ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur**

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)		Etude 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP
<b>Patients ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur</b>					
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Valeur initiale moyenne	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,81 ; -0,33)	--	(-0,90 ; -0,06)	(-0,52 ; 0,32)
<b>Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Valeur initiale moyenne	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-1,01 ; -0,47)	--	(-1,12 ; -0,25)	(-0,64 ; 0,23)
<b>Patients traités préalablement par un antimuscarinique et ayant arrêté ce dernier en raison d'un effet insuffisant</b>					
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Valeur initiale moyenne	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-1,01 ; -0,38)	--	(-1,32 ; -0,19)	(-0,63 ; 0,50)
<b>Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)</b>					
n	466	464	155	160	155
Valeur initiale moyenne	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,99 ; -0,36)	--	(-1,15 ; -0,04)	(-0,64 ; 0,47)

Les études combinées comprenaient les études 046 (Europe/Australie), 047 (Amérique du Nord) et 074 (Europe/Amérique du Nord).

† Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe, l'étude, le sous groupe, le sous groupe de l'interaction du traitement pour les études combinées et moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe, la région géographique, le sous groupe, le sous groupe de l'interaction du traitement pour l'étude 046.



FAS : population *Full analysis set*, tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament étudié et pour lesquels les données des paramètres urinaires sont disponibles dans le calendrier mictionnel au début de l'étude et à au moins un point de mesure sous traitement.  
FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Betmiga dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique et dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale du mirabegron chez des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) est atteinte en 3 à 4 heures. La biodisponibilité absolue augmente de 29 % pour la dose de 25 mg jusqu'à 35 % pour la dose de 50 mg. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'AUC augmentent de façon plus que proportionnelle dans l'intervalle de doses testées. Dans la population globale d'hommes et de femmes, le doublement de la dose de 50 mg à 100 mg de mirabegron a entraîné une augmentation d'environ 2,9 et 2,6 fois respectivement les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'AUC<sub>0-24</sub>, tandis qu'une multiplication par 4 de la dose de 50 mg à 200 mg a augmenté d'environ 8,4 et 6,5 fois respectivement les valeurs de la  $C_{max}$  et l'AUC<sub>0-24</sub>. En cas d'administration de mirabegron une fois par jour, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 7 jours. Après une administration de mirabegron une fois par jour, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est environ le double de celle observée après une dose unique.

### Effet des aliments sur l'absorption

L'administration d'un comprimé de 50 mg avec un repas à haute teneur en lipides a diminué la  $C_{max}$  et l'AUC de respectivement 45 % et 17 %. Un repas à faible teneur en lipides a diminué la  $C_{max}$  et l'AUC du mirabegron de respectivement 75 % et 51 %. Dans les études de phase III, le mirabegron a été administré pendant ou en dehors des repas et s'est révélé bien toléré et efficace. Par conséquent, le mirabegron peut être pris pendant ou en dehors des repas à la dose recommandée.

### Distribution

Le mirabegron est fortement distribué. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (VAD) est d'environ 1 670 L. Le mirabegron est lié aux protéines plasmatiques (à 71 % environ) et présente une affinité modérée pour l'albumine et pour l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le mirabegron se distribue dans les érythrocytes. *In vitro*, les concentrations érythrocytaires de <sup>14</sup>C-mirabegron ont été environ 2 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

### Biotransformation

Le mirabegron est métabolisé par plusieurs voies impliquant une désalkylation, une oxydation, une glucuroconjugaison (directe) et une hydrolyse des groupements amides. Après administration d'une dose unique de <sup>14</sup>C-mirabegron, la molécule mère est le principal composant en circulation. Deux principaux métabolites ont été identifiés dans le plasma humain ; ce sont tous les deux des glucuroconjugués de phase II qui représentent 16 % et 11 % de l'exposition totale. Ces métabolites ne sont pas pharmacologiquement actifs.

Sur la base d'études *in vitro*, il est peu probable que le mirabegron inhibe le métabolisme des médicaments concomitants métabolisés par les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19 et CYP2E1 du cytochrome P450 car il n'inhibe pas l'activité de ces enzymes aux concentrations cliniquement pertinentes. Le mirabegron n'est pas un inducteur du CYP1A2 ou des CYP3A. Il n'est pas prévu que le mirabegron entraîne une inhibition cliniquement pertinente du transport des médicaments par les TCO.

Bien que les études *in vitro* semblent suggérer une contribution du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme oxydatif du mirabegron, les résultats *in vivo* indiquent que ces isoenzymes jouent un rôle limité dans l'élimination globale. Les études *in vitro* et *ex vivo* ont montré l'implication de la butyrylcholinestérase, de l'UGT et éventuellement de l'alcool déshydrogénase (ADH) dans le métabolisme du mirabegron, en plus des CYP3A4 et CYP2D6.

#### *Polymorphisme du CYP2D6*

Après administration d'une dose unique de 160 mg d'une formulation de mirabegron à libération immédiate (LI) chez les volontaires sains ayant un génotype de métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 (servant de substituts pour l'inhibition du CYP2D6), les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $AUC_{inf}$  ont été plus élevées de 14 % et 19 % que chez les métaboliseurs rapides, ce qui indique que le polymorphisme génétique du CYP2D6 a un effet minimal sur l'exposition plasmatique moyenne au mirabegron. Une interaction du mirabegron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas prévue et n'a pas été étudiée. Aucune adaptation posologique du mirabegron n'est nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2D6.

#### Élimination

La clairance corporelle totale ( $Cl_{tot}$ ) du plasma est d'environ 57 L/h. La demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2}$ ) est d'environ 50 heures. La clairance rénale ( $Cl_R$ ) est d'environ 13 L/h, soit près de 25 % de la  $Cl_{tot}$ . L'élimination rénale du mirabegron s'effectue essentiellement par sécrétion tubulaire active et filtration glomérulaire. L'excrétion urinaire du mirabegron sous forme inchangée est dose-dépendante et elle est de l'ordre de 6,0 % après une dose quotidienne de 25 mg à 12,2 % après une dose quotidienne de 100 mg. Après l'administration de 160 mg de  $^{14}C$ -mirabegron chez des volontaires sains, environ 55 % du radiomarqueur sont récupérés dans les urines et 34 % dans les fèces. Le mirabegron sous forme inchangée représente 45 % de la radioactivité urinaire, ce qui indique la présence de métabolites. Le mirabegron sous forme inchangée représente la majorité de la radioactivité fécale.

#### Age

Après administration orale de doses répétées chez des volontaires âgés ( $\geq 65$  ans), la  $C_{max}$  et l' $AUC$  du mirabegron et de ses métabolites sont similaires à celles observées chez des volontaires plus jeunes (18 à 45 ans).

#### Sexe

La  $C_{max}$  et l' $AUC$  sont plus élevées d'environ 40 % à 50 % chez les femmes que chez les hommes. Les différences des valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $AUC$  observées entre les sexes ont été imputées aux différences de poids corporel et de biodisponibilité.

#### Appartenance ethnique

L'appartenance ethnique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du mirabegron.

#### Insuffisance rénale

Après administration d'une dose unique de 100 mg de mirabegron chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère (DFGe-MDRD de 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $AUC$  sont augmentées respectivement de 6 % et 31 % par rapport aux sujets ayant une

fonction rénale normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe-MDRD de 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), les valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'AUC sont augmentées respectivement de 23 % et 66 %. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe-MDRD de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'AUC sont supérieures de 92 % et 118 %. Le mirabegron n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou chez les patients sous hémodialyse).

### Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 100 mg de mirabegron chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'AUC sont augmentées respectivement de 9 % et 19 % par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'AUC sont supérieures respectivement de 175 % et 65 %. La pharmacocinétique du mirabegron n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études précliniques ont identifié des organes cibles sensibles à la toxicité du médicament qui concordent avec les observations cliniques. Des élévations transitoires des taux sanguins d'enzymes hépatiques et des modifications des hépatocytes (nécrose et diminution des particules de glycogène) ont été observées chez le rat. Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée chez le rat, le lapin, le chien et le singe. Les études de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique ou cancérigène *in vivo*.

Aucun effet sur la fécondité n'a été observé aux doses sub-létales [équivalentes à 19 fois la dose maximale humaine recommandée (DMHR)]. Les principales observations de l'étude de développement embryofœtal chez le lapin ont inclus des malformations cardiaques (dilatation de l'aorte, cardiomégalie) à des expositions systémiques 36 fois supérieures à celles observées à la DMHR. De plus, des malformations pulmonaires (absence d'un lobe pulmonaire accessoire) et l'augmentation des pertes post-implantation ont été observées chez le lapin à des expositions systémiques 14 fois supérieures à celles observées à la DMHR, alors que chez le rat, des ossifications réversibles ont été notées (côtes ondulées, ossification retardée, diminution du nombre de sternèbres, de métacarpes, ou de métatarses ossifiés) à des expositions systémiques 22 fois plus élevées que celles observées à la DMHR. La toxicité embryofœtale observée apparaît à des doses toxiques chez la mère. Les malformations cardiovasculaires observées chez le lapin se sont révélées être médiées par l'activation de l'adrénocepteur bêta 1.

Les études pharmacocinétiques réalisées avec le mirabegron radiomarqué ont montré que la molécule mère et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la rate, à des concentrations environ 1,7 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques, 4 heures après la dose (voir rubrique 4.6).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Macrogols  
Hydroxypropylcellulose  
Butylhydroxytoluène  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage du

Hypromellose

Macrogol  
Oxyde de fer jaune (E172)  
Oxyde de fer rouge (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Durée de conservation après première ouverture du flacon : 6 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées Alu/Alu conditionnées en boîtes contenant 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ou 200 comprimés.

Flacons en PEHD avec bouchon de sécurité enfants en polypropylène (PP) et gel de silice déshydratant contenant 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/809/001 – 007  
EU/1/12/809/015  
EU/1/12/809/016

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 décembre 2012

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{JJ/MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 50 mg de mirabegron.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé ovale de couleur jaune gravé avec le logo de la société et la mention « 355 » sur la même face.

## **4. DONNES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

#### Adultes (y compris les patients âgés)

La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour à prendre pendant ou en dehors des repas.

#### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale et hépatique*

Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou chez les patients sous hémodialyse) ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces populations de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Le tableau suivant fournit la dose journalière recommandée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en l'absence ou en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

		Inhibiteurs puissants du CYP3A <sup>(3)</sup>	
		Sans inhibiteur	Avec inhibiteur
Insuffisance rénale <sup>(1)</sup>	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	50 mg	25 mg
	Sévère	25 mg	Non recommandé
Insuffisance hépatique <sup>(2)</sup>	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	25 mg	Non recommandé

1. Légère : DFG de 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; Modérée : DFG de 30 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ; Sévère : DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
2. Légère : classe A de Child-Pugh ; Modérée : classe B de Child-Pugh.
3. Inhibiteurs puissants du CYP3A : voir rubrique 4.5

#### *Sexe*

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du mirabegron chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

Le comprimé doit être pris une fois par jour avec une boisson ; les comprimés doivent être avalés entiers et ne pas être croqués, fractionnés ou écrasés.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Insuffisance rénale

Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou chez les patients sous hémodialyse) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ; une réduction de la posologie à 25 mg est recommandée dans cette population sur la base d'une étude de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). L'utilisation de Betmiga n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5).

#### Insuffisance hépatique

Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. L'utilisation de Betmiga n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5).

## Hypertension artérielle

Betmiga n'a pas été évalué chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère non équilibrée (pression artérielle systolique  $\geq 180$  mm Hg et/ou pression artérielle diastolique  $\geq 110$  mm Hg) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. Les données sont limitées chez les patients atteints d'hypertension artérielle de stade 2 (pression artérielle systolique  $\geq 160$  mm Hg et/ou pression artérielle diastolique  $\geq 100$  mm Hg).

## Patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis

Mirabegron, à des doses thérapeutiques, n'a pas démontré d'allongement significatif du QT dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1). Cependant, comme les patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, n'étaient pas inclus dans ces études cliniques, les effets du mirabegron chez ces patients ne sont pas connus. La prudence est recommandée lorsque mirabegron est administré chez ces patients.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Données *in vitro*

Le mirabegron est transporté et métabolisé par plusieurs voies. Le mirabegron est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4, du CYP2D6, de la butyrylcholinestérase, des uridines diphospho-glucuronosyltransférases (UGT), du transporteur du flux sortant glycoprotéine P (P-gp) et des transporteurs du flux entrant de cations organiques (TCO) TCO1, TCO2 et TCO3. Les études du mirabegron réalisées avec des microsomes hépatiques humains et des enzymes du CYP humain recombinantes ont montré que le mirabegron est un inhibiteur modéré et temps-dépendant du CYP2D6 et qu'il est un inhibiteur faible du CYP3A. Aux concentrations élevées, le transport des médicaments par la P-gp a été inhibé par le mirabegron.

### Données *in vivo*

#### *Polymorphisme du CYP2D6*

Le polymorphisme génétique du CYP2D6 a un effet minimal sur l'exposition plasmatique moyenne au mirabegron (voir rubrique 5.2.). Une interaction du mirabegron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas prévue et n'a pas été étudiée. Aucune adaptation posologique du mirabegron n'est nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2D6.

#### *Interactions médicamenteuses*

L'effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique du mirabegron et l'effet du mirabegron sur la pharmacocinétique d'autres médicaments ont été examinés dans des études à dose unique et répétées. La plupart des interactions médicamenteuses ont été étudiées en utilisant une dose de 100 mg de mirabegron administrée sous forme de comprimés à libération prolongée (formulation OCAS : « oral controlled absorption system »). Les études d'interactions du mirabegron avec le métoprolol et la metformine ont été réalisées avec une dose de 160 mg de mirabegron à libération immédiate (LI).

Il n'est pas prévu d'interactions cliniquement pertinentes entre le mirabegron et les médicaments inhibiteurs et inducteurs des transporteurs ou des substrats de l'une des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), à l'exception de l'effet inhibiteur du mirabegron sur le métabolisme des substrats du CYP2D6.

#### *Effets des inhibiteurs enzymatiques*

L'exposition au mirabegron (AUC) a augmenté 1,8 fois en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A/P-gp kétoconazole chez des volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire



quand Betmiga est associé avec des inhibiteurs du CYP3A et/ou P-gp. Cependant, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (DFG de 30 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir et la clarithromycine, la dose recommandée est de 25 mg par jour, indifféremment pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2). Betmiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### *Effets des inducteurs enzymatiques*

Les substances qui sont des inducteurs du CYP3A ou du P-gp diminuent les concentrations plasmatiques du mirabegron. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand le mirabegron est administré avec de la rifampicine ou d'autres inducteurs du CYP3A ou du P-gp aux doses thérapeutiques.

#### *Effets du mirabegron sur les substrats du CYP2D6*

Chez des volontaires sains, l'effet inhibiteur du mirabegron vis-à-vis du CYP2D6 est modéré et l'activité du CYP2D6 est rétablie dans les 15 jours suivant l'arrêt du mirabegron. Des doses quotidiennes répétées de mirabegron à libération immédiate ont entraîné une augmentation de 90 % de la C<sub>max</sub> et une augmentation de 229 % de l'AUC d'une dose unique de métoprolol. Des doses quotidiennes répétées de mirabegron ont entraîné une augmentation de 79 % de la C<sub>max</sub> et une augmentation de 241 % de l'AUC d'une dose unique de désipramine.

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante du mirabegron avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés de façon importante par le CYP2D6, tels que la thioridazine, les antiarythmiques de type 1C (par exemple flécaïnide, propafénone) et les antidépresseurs tricycliques (par exemple imipramine, désipramine). La prudence est également recommandée en cas d'administration concomitante du mirabegron avec des substrats du CYP2D6 dont les doses sont individuellement titrées.

#### *Effets du mirabegron sur les transporteurs*

Le mirabegron est un inhibiteur faible du P-gp. Les valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'AUC du mirabegron sont augmentées, respectivement, de 29 % et 27 % chez les volontaires sains avec la digoxine, un substrat de la P-gp. En cas d'instauration d'un traitement par le mirabegron en association avec la digoxine, la dose initiale de digoxine doit être la plus faible possible. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour la titration de la dose de digoxine jusqu'à l'obtention de l'effet clinique souhaité. Le potentiel d'inhibition du P-gp par mirabegron doit être pris en considération quand Betmiga est associé avec des substrats sensibles de la P-gp comme par exemple le dabigatran.

#### *Autres interactions*

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée quand le mirabegron était administré en association avec de la solifénacine, de la tamsulosine, de la warfarine, de la metformine ou des contraceptifs oraux de type combiné contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel à des doses thérapeutiques. Une adaptation posologique n'est pas recommandée.

Une augmentation de l'exposition au mirabegron liée à des interactions médicamenteuses peut favoriser une augmentation du rythme cardiaque.

## **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du mirabegron chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Betmiga n'est pas

recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement

Le mirabegron est excrété dans le lait chez les rongeurs et il est donc prévisible qu'il soit présent dans le lait maternel humain (voire rubrique 5.3). Il n'a pas été mené d'études pour évaluer l'effet du mirabegron sur la lactation chez la femme, sa présence dans le lait maternel ou ses effets sur l'enfant allaité.

Le mirabegron ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fécondité

Il n'a pas été observé d'effets liés au traitement sur la fécondité chez les animaux recevant le mirabegron (voir rubrique 5.3). L'effet du mirabegron sur la fécondité humaine n'a pas été établi.

## **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Betmiga n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de tolérance

La tolérance du mirabegron a été évaluée chez 8 433 patients souffrant une hyperactivité vésicale (HAV), dont 5 648 patients ayant reçu au moins une dose de mirabegron dans le programme clinique de phases II/III et 622 patients ayant reçu le mirabegron pendant au moins un an (365 jours). Dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo d'une durée de 12 semaines, 88 % des patients ont terminé le traitement par le mirabegron et 4 % des patients l'ont arrêté en raison d'événements indésirables. La sévérité de la plupart des effets indésirables est légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par le mirabegron 50 mg au cours des trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 12 semaines sont une tachycardie et des infections urinaires. La fréquence des tachycardies a été de 1,2 % chez les patients recevant le mirabegron 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1 % des patients traités par le mirabegron 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9 % chez les patients recevant le mirabegron 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par le mirabegron 50 mg. Les effets indésirables graves incluaient une fibrillation auriculaire (0,2%).

Le type et la sévérité des effets indésirables observés pendant l'étude contrôlée *versus* comparateur actif (antimuscarinique) d'une durée d'un an (étude à long terme) ont été similaires à ceux observés dans les trois études de phase III en double aveugle *versus* placebo de 12 semaines.

### Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec mirabegron dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 12 semaines.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations	Infection urinaire	Infection vaginale Cystite	
Affections oculaires			Œdème palpébral
Affections cardiaques	Tachycardie	Palpitations Fibrillation auriculaire	
Affections gastro-intestinales		Dyspepsie Gastrite	Œdème labial
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire Eruption cutanée Eruption maculeuse Eruption papuleuse Prurit	Vascularite leucocytoclasique Purpura
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Œdème articulaire	
Affections des organes de reproduction et du sein		Prurit vulvo-vaginal	
Investigations		Augmentation de la pression artérielle Augmentation des GGT Augmentation de l'ASAT Augmentation de l'ALAT	

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Des monodoses de mirabegron allant jusqu'à 400 mg ont été administrées à des volontaires sains. A cette dose, les événements indésirables rapportés ont inclut des palpitations (1 sujet sur 6) et une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute (bpm) (3 sujets sur 6). Chez des volontaires sains, des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique ont été observées après l'administration de doses répétées de mirabegron allant jusqu'à 300 mg par jour pendant 10 jours.

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et de soutien. En cas de surdosage, une surveillance de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'ECG est recommandée.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Urologiques, Antispasmodiques urinaires, code ATC : G04BD12.

#### Mécanisme d'action

Le mirabegron est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs bêta 3-adrénergiques. Le mirabegron a induit le relâchement du détrusor chez le rat et du tissu humain isolé, augmenté les concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans le tissu vésical de rat et exercé un effet myorelaxant sur la vessie dans des modèles de fonction vésicale chez le rat. Le mirabegron a augmenté le volume mictionnel moyen et diminué la fréquence des contractions non mictionnelles, sans avoir d'effet sur la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel dans des modèles d'hyperactivité vésicale chez le rat. Le mirabegron a diminué la fréquence des mictions dans un modèle chez le singe. Ces résultats indiquent que le mirabegron améliore la fonction de remplissage vésical en stimulant les récepteurs bêta-3-adrénergiques de la vessie.

Lorsque l'urine s'accumule dans la vessie pendant la phase de remplissage, la stimulation du système nerveux sympathique prédomine. La noradrénaline est libérée par les terminaisons nerveuses, ce qui entraîne essentiellement l'activation des récepteurs bêta 3-adrénergiques dans le muscle vésical et donc la relaxation du détrusor. Pendant la phase mictionnelle, la vessie est contrôlée essentiellement par le système nerveux parasympathique. L'acétylcholine, libérée par les terminaisons nerveuses pelviennes, stimule les récepteurs cholinergiques M2 et M3, ce qui induit la contraction de la vessie. L'activation de la voie M2 inhibe également l'augmentation de l'AMPC induite par les récepteurs bêta 3-adrénergiques. Par conséquent, la stimulation de ces récepteurs ne devrait pas interférer avec le processus mictionnel. Cela a été confirmé chez des rats présentant une obstruction partielle de l'urètre, chez lesquels le mirabegron a diminué la fréquence des contractions non mictionnelles sans modifier le volume mictionnel, la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel.

### Effets pharmacodynamiques

#### *Urodynamique*

Le mirabegron administré aux doses de 50 mg et 100 mg une fois par jour pendant 12 semaines chez des hommes présentant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) et une obstruction sous-vésicale (OSV) n'a pas eu d'effet sur les paramètres cystométriques et il a été bien toléré. Les effets du mirabegron sur le débit urinaire maximum et sur la pression du détrusor au débit maximum ont été évalués dans cette étude urodynamique menée chez 200 hommes présentant des SBAU/OSV. L'administration du mirabegron aux doses de 50 mg et 100 mg une fois par jour pendant 12 semaines n'a pas eu d'effet négatif sur le débit maximum ou la pression du détrusor au débit maximum. Dans cette étude chez des patients masculins souffrant de SBAU/OSV, la variation moyenne ajustée (erreur standard) du volume du résidu post mictionnel entre l'état initial et la fin du traitement était de 0,55 mL (10,702), 17,89 mL (10,190), 30,77 mL (10,598) pour les groupes placebo, mirabegron 50 mg et mirabegron 100 mg.

#### *Effet sur l'intervalle QT*

Le mirabegron aux doses de 50 mg ou 100 mg n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QT corrigé individuellement pour la fréquence cardiaque (intervalle QTcI) que ce soit dans la population totale étudiée ou chez les patients de chacun des deux sexes.

Une étude approfondie portant sur l'intervalle QT (TQT) (n = 164 hommes volontaires sains et n = 153 femmes volontaires saines d'un âge moyen de 33 ans) a été menée pour évaluer l'effet de l'administration orale répétée du mirabegron à la dose indiquée (50 mg une fois par jour) et à deux doses supra-thérapeutiques (100 mg et 200 mg une fois par jour) sur l'intervalle QTcI. Les doses supra-thérapeutiques représentent environ 2,6 et 6,5 fois respectivement l'exposition à la dose thérapeutique. Une dose unique de 400 mg de moxifloxacine a été utilisée comme contrôle positif. Chaque palier de dose de mirabegron et de moxifloxacine a été évalué dans des groupes de traitement séparés incluant chacun un contrôle par placebo (plan croisé en groupes parallèles). Chez les hommes et les femmes recevant le mirabegron aux doses de 50 mg et 100 mg, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a excédé 10 msec à aucun temps d'évaluation pour la plus grande différence moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au placebo à un temps d'évaluation donné. Chez les femmes recevant le mirabegron à la dose de 50 mg, la différence moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au placebo 5 heures après la dose a été de 3,67 msec (limite supérieure de l'IC95 % unilatéral : 5,72 msec). Chez les hommes, la différence a été de 2,89 msec (limite

supérieure de l'IC95 % unilatéral : 4,90 msec). A la dose de 200 mg de mirabegron, l'intervalle QTcI n'a excédé 10 msec à aucun temps d'évaluation chez les hommes, tandis que chez les femmes, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a pas excédé 10 msec entre 0,5 et 6 heures, avec une différence maximale par rapport au placebo après 5 heures, où l'effet moyen a été de 10,42 msec (limite supérieure de l'IC à 95 % unilatéral, 13,44 msec). Les résultats pour les intervalles QTcF et QTcIf ont concordé avec ceux observés pour le QTcI.

Dans cette étude TQT, le mirabegron a induit une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque sur l'ECG dans l'intervalle des doses de 50 mg à 200 mg étudiées. Chez les volontaires sains, la différence moyenne maximale de la fréquence cardiaque par rapport au placebo a été de 6,7 bpm avec le mirabegron 50 mg à 17,3 bpm avec le mirabegron 200 mg.

#### *Effets sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez les patients présentant une hyperactivité vésicale*

Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale (âge moyen = 59 ans) inclus dans les trois études de phase III de 12 semaines en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, recevant le mirabegron 50 mg une fois par jour, il a été observé une augmentation de la différence moyenne par rapport au placebo d'environ 1 bpm pour la fréquence cardiaque et d'environ 1 mmHg ou moins pour la pression artérielle systolique/diastolique (PAS/PAD). Les modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sont réversibles à l'arrêt du traitement.

#### *Effet sur la pression intraoculaire (PIO)*

Chez des volontaires sains, le mirabegron administré à raison de 100 mg une fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation de la PIO après 56 jours de traitement. Dans une étude de phase I menée pour évaluer l'effet du mirabegron sur la PIO à l'aide d'un tonomètre à aplanation de Goldmann chez 310 volontaires sains, la dose de mirabegron 100 mg a été non inférieure au placebo pour le critère principal, à savoir la différence moyenne de la PIO moyenne mesurée à J 56 par rapport à l'état initial ; la limite supérieure de l'IC95 % bilatéral de la différence entre le mirabegron 100 mg et le placebo a été de 0,3 mmHg.

#### Efficacité et sécurité clinique

L'efficacité du mirabegron a été évaluée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale caractérisée par des symptômes d'impériosité urinaire et de pollakiurie avec ou sans incontinence urinaire dans trois études de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chacune d'une durée de 12 semaines. Des femmes (72 %) et des hommes (28 %) d'un âge moyen de 59 ans (extrêmes : 18-95 ans) ont été inclus. La population étudiée était composée d'environ 48 % de patients naïfs de traitement antimuscarinique et d'environ 52 % de patients traités antérieurement par un médicament antimuscarinique. Dans l'une de ces études, 495 patients ont reçu un contrôle actif (toltérodine, formulation à libération prolongée).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient (1) la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures entre l'état initial et la fin du traitement et (2) la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures entre l'état initial et la fin du traitement, sur la base d'un calendrier mictionnel rempli pendant 3 jours consécutifs. Le mirabegron a induit des améliorations significatives, statistiquement supérieures par rapport au placebo pour les deux co-critères principaux et pour les critères secondaires (voir tableaux 1 et 2).

**Tableau 1 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études combinées mesurés à la fin du traitement**

Paramètre	Études combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)</b>		
n	878	862
Valeur initiale moyenne	2,73	2,71
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,10	-1,49
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,40 (-0,58 ; -0,21)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)</b>		
n	1 328	1 324
Valeur initiale moyenne	11,58	11,70
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,20	-1,75
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,55 (-0,75 ; -0,36)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)</b>		
n	1 328	1 322
Valeur initiale moyenne	159,2	159,0
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	9,4	21,4
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	11,9 (8,3 ; 15,5)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)</b>		
n	1 325	1 323
Valeur initiale moyenne	2,39	2,42
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,15	-0,26
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,11 (-0,16 ; -0,07)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (FAS-I) (critère secondaire)</b>		
n	858	834
Valeur initiale moyenne	2,42	2,42
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,98	-1,38
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,40 (-0,57 ; -0,23)
Valeur p	--	< 0,001#

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Nombre moyen d'épisodes d'urgenterie de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)</b>		
n	1 324	1 320
Valeur initiale moyenne	5,61	5,80
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,29	-1,93
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,64 (-0,89 ; -0,39)
Valeur p	--	< 0,001#
<b>Satisfaction vis-à-vis du traitement - Echelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)</b>		
n	1 195	1 189
Valeur initiale moyenne	4,87	4,82
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	1,25	2,01
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	0,76 (0,52 ; 1,01)
Valeur p	--	< 0,001*

Les études combinées comprenaient les études 046 (Europe/Australie), 047 (Amérique du Nord) et 074 (Europe/Amérique du Nord).

† Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe et l'étude.

\* Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 sans ajustement de multiplicité.

# Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.

FAS : population *Full analysis set*, tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament étudié et pour lesquels les données des paramètres urinaires sont disponibles dans le calendrier mictionnel au début de l'étude et à au moins un point de mesure sous traitement.

FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

IC : intervalle de confiance

**Tableau 2 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études 046, 047 et 074 mesurés à la fin du traitement**

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Valeur initiale moyenne	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,72 ; -0,09)	(-0,42 ; 0,21)	--	(-0,66 ; -0,03)	--	(-0,76 ; -0,08)
Valeur p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
<b>Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Valeur initiale moyenne	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,90 ; -0,29)	(-0,55 ; 0,06)	--	(-0,98 ; -0,24)	--	(-0,76 ; -0,08)
Valeur p	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
<b>Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Valeur initiale moyenne	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Intervalle de confiance à 95 %	--	(6,3 ; 17,4)	(7,1 ; 18,2)	--	(4,4 ; 17,9)	--	(6,3 ; 18,6)



Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Valeur p	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
<b>Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Valeur initiale moyenne	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,17 ; -0,02)	(-0,15 ; 0,01)	--	(-0,18 ; -0,04)	--	(-0,22 ; 0,06)
Valeur p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (FAS-I) (critère secondaire)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Valeur initiale moyenne	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,62 ; -0,05)	(-0,38 ; -0,33)	--	(-0,72 ; 0,15)	--	(-0,69 ; -0,08)
Valeur p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
<b>Nombre moyen d'épisodes d'impériosité urinaire de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Valeur initiale moyenne	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-1,02 ; -0,18)	(-0,84 ; -0,00)	--	(-1,20 ; -0,30)	--	(-1,01 ; -0,16)
Valeur p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
<b>Satisfaction vis-à-vis du traitement - Echelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Valeur initiale moyenne	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Intervalle de confiance à 95 %	--	(0,25 ; 1,07)	(0,14 ; 0,95)	--	(0,4 ; 1,3)	--	(0,41 ; 1,25)
Valeur p	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe et la région géographique.

\* Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 sans ajustement de multiplicité.

# Statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.

‡ Pas statistiquement supérieur par rapport au placebo au seuil de 0,05 avec ajustement de multiplicité.

FAS : population *Full analysis set*, tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament étudié et pour lesquels les données des paramètres urinaires sont disponibles dans le calendrier mictionnel au début de l'étude et à au moins un point de mesure sous traitement.

FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

Le mirabegron 50 mg une fois par jour a été efficace au premier temps d'évaluation après 4 semaines et l'efficacité a été maintenue pendant toute la période de traitement de 12 semaines. Une étude à long terme randomisée, *versus* contrôle actif, a démontré que l'efficacité était maintenue sur une période de traitement d'un an.

*Amélioration subjective de la qualité de vie liée à la santé*

Dans les trois études de phase III de 12 semaines en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, le traitement des symptômes d'hyperactivité vésicale par le mirabegron administré une fois par jour s'est accompagné d'une amélioration statistiquement significative des mesures suivantes de la qualité de vie liée à la santé par rapport au placebo : satisfaction vis-à-vis du traitement et gêne liée aux symptômes.

*Efficacité chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale ayant reçu ou non un traitement antimuscarinique antérieurement*

L'efficacité a été démontrée chez les patients ayant reçu ou non un médicament antimuscarinique antérieurement pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. De plus, le mirabegron a été efficace chez les patients qui avaient arrêté le traitement antimuscarinique antérieur en raison d'un effet insuffisant (voir tableau 3).

**Tableau 3 : Co-critères principaux d'efficacité chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale et ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur**

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)		Etude 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP
<b>Patients ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur</b>					
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Valeur initiale moyenne	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,81 ; -0,33)	--	(-0,90 ; -0,06)	(-0,52 ; 0,32)
<b>Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Valeur initiale moyenne	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-1,01 ; -0,47)	--	(-1,12 ; -0,25)	(-0,64 ; 0,23)
<b>Patients traités préalablement par un antimuscarinique et ayant arrêté ce dernier en raison d'un effet insuffisant</b>					
<b>Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Valeur initiale moyenne	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-1,01 ; -0,38)	--	(-1,32 ; -0,19)	(-0,63 ; 0,50)
<b>Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)</b>					
n	466	464	155	160	155
Valeur initiale moyenne	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,99 ; -0,36)	--	(-1,15 ; -0,04)	(-0,64 ; 0,47)

Les études combinées comprenaient les études 046 (Europe/Australie), 047 (Amérique du Nord) et 074 (Europe/Amérique du Nord).

† Moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe, l'étude, le sous groupe, le sous groupe de l'interaction du traitement pour les études combinées et moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur initiale, le sexe, la région géographique, le sous groupe, le sous groupe de l'interaction du traitement pour l'étude 046.

FAS : population *Full analysis set*, tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament étudié et pour lesquels les données des paramètres urinaires sont disponibles dans le calendrier mictionnel au début de l'étude et à au moins un point de mesure sous traitement.  
FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Betmiga dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique et dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration orale du mirabegron chez des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) est atteinte en 3 à 4 heures. La biodisponibilité absolue augmente de 29 % pour la dose de 25 mg jusqu'à 35 % pour la dose de 50 mg. Les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l'AUC augmentent de façon plus que proportionnelle dans l'intervalle de doses testées. Dans la population globale d'hommes et de femmes, le doublement de la dose de 50 mg à 100 mg de mirabegron a entraîné une augmentation d'environ 2,9 et 2,6 fois respectivement les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'AUC<sub>0-24</sub>, tandis qu'une multiplication par 4 de la dose de 50 mg à 200 mg a augmenté d'environ 8,4 et 6,5 fois respectivement les valeurs de la  $C_{max}$  et l'AUC<sub>0-24</sub>. En cas d'administration de mirabegron une fois par jour, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 7 jours. Après une administration de mirabegron une fois par jour, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est environ le double de celle observée après une dose unique.

### Effet des aliments sur l'absorption

L'administration d'un comprimé de 50 mg avec un repas à haute teneur en lipides a diminué la  $C_{max}$  et l'AUC de respectivement 45 % et 17 %. Un repas à faible teneur en lipides a diminué la  $C_{max}$  et l'AUC du mirabegron de respectivement 75 % et 51 %. Dans les études de phase III, le mirabegron a été administré pendant ou en dehors des repas et s'est révélé bien toléré et efficace. Par conséquent, le mirabegron peut être pris pendant ou en dehors des repas à la dose recommandée.

### Distribution

Le mirabegron est fortement distribué. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (VAD) est d'environ 1 670 L. Le mirabegron est lié aux protéines plasmatiques (à 71 % environ) et présente une affinité modérée pour l'albumine et pour l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le mirabegron se distribue dans les érythrocytes. *In vitro*, les concentrations érythrocytaires de <sup>14</sup>C-mirabegron ont été environ 2 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

### Biotransformation

Le mirabegron est métabolisé par plusieurs voies impliquant une désalkylation, une oxydation, une glucuroconjugaison (directe) et une hydrolyse des groupements amides. Après administration d'une dose unique de <sup>14</sup>C-mirabegron, la molécule mère est le principal composant en circulation. Deux principaux métabolites ont été identifiés dans le plasma humain ; ce sont tous les deux des glucuroconjugués de phase II qui représentent 16 % et 11 % de l'exposition totale. Ces métabolites ne sont pas pharmacologiquement actifs.

Sur la base d'études *in vitro*, il est peu probable que le mirabegron inhibe le métabolisme des médicaments concomitants métabolisés par les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9,

CYP2C19 et CYP2E1 du cytochrome P450 car il n'inhibe pas l'activité de ces enzymes aux concentrations cliniquement pertinentes. Le mirabegron n'est pas un inducteur du CYP1A2 ou des CYP3A. Il n'est pas prévu que le mirabegron entraîne une inhibition cliniquement pertinente du transport des médicaments par les TCO.

Bien que les études *in vitro* semblent suggérer une contribution du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme oxydatif du mirabegron, les résultats *in vivo* indiquent que ces isoenzymes jouent un rôle limité dans l'élimination globale. Les études *in vitro* et *ex vivo* ont montré l'implication de la butyrylcholinestérase, de l'UGT et éventuellement de l'alcool déshydrogénase (ADH) dans le métabolisme du mirabegron, en plus des CYP3A4 et CYP2D6.

#### *Polymorphisme du CYP2D6*

Après administration d'une dose unique de 160 mg d'une formulation de mirabegron à libération immédiate (LI) chez les volontaires sains ayant un génotype de métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 (servant de substituts pour l'inhibition du CYP2D6), les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $AUC_{inf}$  ont été plus élevées de 14 % et 19 % que chez les métaboliseurs rapides, ce qui indique que le polymorphisme génétique du CYP2D6 a un effet minimal sur l'exposition plasmatique moyenne au mirabegron. Une interaction du mirabegron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas prévue et n'a pas été étudiée. Aucune adaptation posologique du mirabegron n'est nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2D6.

#### Élimination

La clairance corporelle totale ( $Cl_{tot}$ ) du plasma est d'environ 57 L/h. La demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2}$ ) est d'environ 50 heures. La clairance rénale ( $Cl_R$ ) est d'environ 13 L/h, soit près de 25 % de la  $Cl_{tot}$ . L'élimination rénale du mirabegron s'effectue essentiellement par sécrétion tubulaire active et filtration glomérulaire. L'excrétion urinaire du mirabegron sous forme inchangée est dose-dépendante et elle est de l'ordre de 6,0 % après une dose quotidienne de 25 mg à 12,2 % après une dose quotidienne de 100 mg. Après l'administration de 160 mg de  $^{14}C$ -mirabegron chez des volontaires sains, environ 55 % du radiomarqueur sont récupérés dans les urines et 34 % dans les fèces. Le mirabegron sous forme inchangée représente 45 % de la radioactivité urinaire, ce qui indique la présence de métabolites. Le mirabegron sous forme inchangée représente la majorité de la radioactivité fécale.

#### Age

Après administration orale de doses répétées chez des volontaires âgés ( $\geq 65$  ans), la  $C_{max}$  et l' $AUC$  du mirabegron et de ses métabolites sont similaires à celles observées chez des volontaires plus jeunes (18 à 45 ans).

#### Sexe

La  $C_{max}$  et l' $AUC$  sont plus élevées d'environ 40 % à 50 % chez les femmes que chez les hommes. Les différences des valeurs de la  $C_{max}$  et de l' $AUC$  observées entre les sexes ont été imputées aux différences de poids corporel et de biodisponibilité.

#### Appartenance ethnique

L'appartenance ethnique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du mirabegron.

#### Insuffisance rénale

Après administration d'une dose unique de 100 mg de mirabegron chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère (DFGe-MDRD de 60 à 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), les valeurs moyennes de la  $C_{max}$  et de l' $AUC$  sont augmentées respectivement de 6 % et 31 % par rapport aux sujets ayant une

fonction rénale normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe-MDRD de 30 à 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), les valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'AUC sont augmentées respectivement de 23 % et 66 %. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe-MDRD de 15 à 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'AUC sont supérieures de 92 % et 118 %. Le mirabegron n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou chez les patients sous hémodialyse).

### Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 100 mg de mirabegron chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'AUC sont augmentées respectivement de 9 % et 19 % par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'AUC sont supérieures respectivement de 175 % et 65 %. La pharmacocinétique du mirabegron n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les études précliniques ont identifié des organes cibles sensibles à la toxicité du médicament qui concordent avec les observations cliniques. Des élévations transitoires des taux sanguins d'enzymes hépatiques et des modifications des hépatocytes (nécrose et diminution des particules de glycogène) ont été observées chez le rat. Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée chez le rat, le lapin, le chien et le singe. Les études de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique ou cancérigène *in vivo*.

Aucun effet sur la fécondité n'a été observé aux doses sub-létales [équivalentes à 19 fois la dose maximale humaine recommandée (DMHR)]. Les principales observations de l'étude de développement embryofœtal chez le lapin ont inclus des malformations cardiaques (dilatation de l'aorte, cardiomégalie) à des expositions systémiques 36 fois supérieures à celles observées à la DMHR. De plus, des malformations pulmonaires (absence d'un lobe pulmonaire accessoire) et l'augmentation des pertes post-implantation ont été observées chez le lapin à des expositions systémiques 14 fois supérieures à celles observées à la DMHR, alors que chez le rat, des ossifications réversibles ont été notées (côtes ondulées, ossification retardée, diminution du nombre de sternèbres, de métacarpes, ou de métatarses ossifiés) à des expositions systémiques 22 fois plus élevées que celles observées à la DMHR. La toxicité embryofœtale observée apparaît à des doses toxiques chez la mère. Les malformations cardiovasculaires observées chez le lapin se sont révélées être médiées par l'activation de l'adrénocepteur bêta 1.

Les études pharmacocinétiques réalisées avec le mirabegron radiomarqué ont montré que la molécule mère et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la rate, à des concentrations environ 1,7 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques, 4 heures après la dose (voir rubrique 4.6).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé

Macrogols  
Hydroxypropylcellulose  
Butylhydroxytoluène  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage du

Hypromellose

Macrogol  
Oxyde de fer jaune (E172)

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Durée de conservation après première ouverture du flacon : 6 mois

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes thermoformées Alu/Alu conditionnées en boîtes contenant 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ou 200 comprimés.

Flacons en PEHD avec bouchon de sécurité enfants en polypropylène (PP) et gel de silice déshydratant contenant 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/809/008 – 014  
EU/1/12/809/017  
EU/1/12/809/018

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20 décembre 2012

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

{JJ/MM/AAAA}



Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**

### Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

### Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités décrites dans le plan de pharmacovigilance, comme convenu dans le PGR présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR adoptées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Conformément à la recommandation du CHMP concernant les systèmes de gestion des risques des médicaments à usage humain, le PGR actualisé doit être soumis en même temps que le prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- lors de la réception de nouvelles informations pouvant avoir un impact sur le profil de sécurité du médicament, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation des risques,
- dans les 60 jours qui suivent la date à laquelle une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie,
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.

### PSURs

Le cycle du PSUR du médicament doit suivre les obligations standards sous réserve de l'avis du CHMP.

## **• CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

## **• OBLIGATION DE MISE EN PLACE DE MESURES POST-AUTORISATION**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI DES PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée  
mirabegron

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 25 mg de mirabegron

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés à libération prolongée.  
20 comprimés à libération prolongée.  
30 comprimés à libération prolongée.  
50 comprimés à libération prolongée.  
60 comprimés à libération prolongée.  
90 comprimés à libération prolongée.  
100 comprimés à libération prolongée  
200 comprimés à libération prolongée.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas écraser les comprimés.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/809/001 10 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/002 20 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/003 30 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/004 60 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/005 90 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/006 200 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/015 50 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/016 100 comprimés à libération prolongée

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

betmiga 25 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI DES PLAQUETTES THERMOFORMEES**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée  
mirabegron

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 50 mg de mirabegron

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

10 comprimés à libération prolongée.  
20 comprimés à libération prolongée.  
30 comprimés à libération prolongée.  
50 comprimés à libération prolongée.  
60 comprimés à libération prolongée.  
90 comprimés à libération prolongée.  
100 comprimés à libération prolongée.  
200 comprimés à libération prolongée.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas écraser les comprimés.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP



**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/809/008 10 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/009 20 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/010 30 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/011 60 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/012 90 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/013 200 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/017 50 comprimés à libération prolongée  
EU/1/12/809/018 100 comprimés à libération prolongée

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

betmiga 50 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée  
mirabegron

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**PLAQUETTE THERMOFORMEE**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée  
mirabegron

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI DES FLACONS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée  
mirabegron

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 25 mg de mirabegron

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas écraser les comprimés.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP  
A utiliser dans les 6 mois suivant l'ouverture du flacon

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/809/007

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

betmiga 25 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**ETUI DES FLACONS**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée  
mirabegron

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 50 mg de mirabegron

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas écraser les comprimés.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP  
A utiliser dans les 6 mois suivant l'ouverture du flacon

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/12/809/014

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

betmiga 50 mg

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée  
mirabegron

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 25 mg de mirabegron

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas écraser les comprimés.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP  
A utiliser dans les 6 mois suivant l'ouverture du flacon

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**



**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/809/007

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DU FLACON**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée  
mirabegron

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé contient 50 mg de mirabegron

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas écraser les comprimés.  
Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE  
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP  
A utiliser dans les 6 mois suivant l'ouverture du flacon

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON  
UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/12/809/014

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS *EN BRAILLE***

**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

### **Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée** **Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée** Mirabegron

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Betmiga et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Betmiga
3. Comment utiliser Betmiga
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Betmiga
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Betmiga et dans quel cas est-il utilisé ?**

Betmiga contient la substance active mirabegron. C'est un relaxant du muscle de la vessie (appelé agoniste des récepteurs bêta-3-adrénergiques), qui diminue l'hyperactivité vésicale et traite les symptômes associés.

Betmiga est utilisé chez les adultes pour traiter les symptômes de l'hyperactivité vésicale tels que :

- besoin soudain d'uriner (appelé « impériosité urinaire »)
- besoin d'uriner plus fréquent que d'habitude (appelé « pollakiurie »)
- impossibilité de se retenir d'uriner (appelée « incontinence urinaire par impériosité »)

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Betmiga ?**

##### **N'utilisez jamais Betmiga :**

- si vous êtes allergique au mirabegron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser Betmiga :

- si vous avez des problèmes de reins ou de foie. Votre médecin devra peut-être diminuer la dose de votre traitement ou vous demandera peut-être de ne pas utiliser Betmiga, en particulier si vous prenez d'autres médicaments tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir ou la clarithromycine. Informez votre médecin des médicaments que vous prenez.
- si vous avez une tension artérielle très élevée non contrôlée.

- si vous présentez une anomalie de l'ECG (tracé de l'activité électrique du cœur) appelée allongement de l'intervalle QT ou si vous prenez des médicaments connus pour entraîner cet allongement tels que :
  - o les médicaments utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque tels que la quinidine, le sotalol, le procainamide, l'ibutilide, le flécaïnide, le dofétilide et l'amiodarone ;
  - o les médicaments utilisés dans le traitement de la rhinite allergique ;
  - o les médicaments antipsychotiques (médicaments utilisés pour traiter les maladies mentales) tels que la thioridazine, la mésoridazine, l'halopéridol et la chlorpromazine ;
  - o les antibiotiques tels que la pentamidine, la moxifloxacine, l'érythromycine et la clarithromycine.

### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité de Betmiga n'ont pas été établis dans cette population.

### **Autres médicaments et Betmiga**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Betmiga peut modifier l'effet d'autres médicaments et d'autres médicaments peuvent modifier l'effet de Betmiga.

- Informez votre médecin si vous utilisez de la thioridazine (un médicament utilisé pour traiter les maladies mentales), de la propafénone ou du flécaïnide (des médicaments utilisés pour traiter les anomalies du rythme cardiaque), de l'imipramine ou de la désipramine (des médicaments utilisés pour traiter la dépression). Il pourra être nécessaire que votre médecin adapte la dose de ces médicaments particuliers.
- Informez votre médecin si vous utilisez de la digoxine (un médicament utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque ou des anomalies du rythme cardiaque). Votre médecin surveillera les concentrations sanguines de ce médicament. Si la concentration sanguine est en dehors des valeurs normales, votre médecin pourra adapter la dose de digoxine.
- Informez votre médecin si vous utilisez l'étexilate de dagibatran (un médicament pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines après une chirurgie de remplacement du genou ou de la hanche). Il pourra être nécessaire que votre médecin adapte la dose de ce médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, vous ne devez pas utiliser Betmiga.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. Il est probable que ce médicament passe dans le lait maternel. Avec votre médecin, vous devez décider soit d'utiliser Betmiga soit d'allaiter. Vous ne devez pas utiliser le médicament lorsque vous allaitez.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il n'existe pas de données indiquant que ce médicament diminue votre aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

## **3. Comment utiliser Betmiga**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est un comprimé de 50 mg pris par voie orale une fois par jour. Si vous avez des problèmes de rein ou de foie, votre médecin devra peut-être diminuer la dose de votre traitement à

un comprimé de 25 mg pris par voie orale une fois par jour. Vous devez prendre ce médicament avec une boisson et avaler le comprimé entier. Les comprimés ne doivent pas être écrasés ou croqués. Betmiga peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

#### **Si vous avez pris plus de Betmiga que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus de comprimés que la dose prescrite, ou si une autre personne a pris accidentellement vos comprimés, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou un hôpital.

Les symptômes en cas de surdosage peuvent être des battements de cœur plus forts, une augmentation de la fréquence cardiaque (pouls) ou de la pression artérielle.

#### **Si vous oubliez de prendre Betmiga**

Si vous avez oublié de prendre votre médicament, prenez la dose omise dès que vous vous en rendez compte. Si vous devez prendre la prochaine dose dans moins de 6 heures, sautez la dose manquée et continuez à prendre votre médicament au moment habituel.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous avez oublié de prendre plusieurs doses, informez votre médecin et suivez ses conseils.

#### **Si vous arrêtez d'utiliser Betmiga**

N'arrêtez pas précocement votre traitement par Betmiga si vous ne voyez pas un effet immédiat car votre vessie aurait besoin d'un certain temps pour s'adapter au traitement. Vous devez continuer à prendre vos comprimés. N'arrêtez pas de les prendre lorsque votre problème de vessie sera amélioré. L'arrêt du traitement pourrait entraîner la réapparition des symptômes d'hyperactivité vésicale.

N'arrêtez pas de prendre Betmiga sans en parler d'abord à votre médecin, car vos symptômes d'hyperactivité vésicale pourraient réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves peuvent être des battements de cœur irréguliers (fibrillation auriculaire). C'est un effet indésirable peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100), mais en cas de survenue de cet effet indésirable, arrêtez immédiatement de prendre le médicament et consultez un médecin en urgence.

Autres effets indésirables :

#### **Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)**

- Augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie)
- Infections des structures qui transportent l'urine (infections urinaires)

#### **Effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)**

- Infection de la vessie (cystite)
- Battements de cœur perceptibles (palpitations)
- Infection vaginale
- Indigestion (dyspepsie)
- Infection de l'estomac (gastrite)
- Gonflement des articulations

- Démangeaisons de la vulve ou du vagin (prurit vulvo-vaginal)
- Augmentation de la pression artérielle
- Augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques (GGT, ASAT et ALAT)
- Démangeaisons, rash, ou éruptions cutanées (urticaire, rash, éruption maculeuse, éruption papuleuse, prurit)

#### **Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)**

- Gonflement de la paupière (œdème palpébral)
- Gonflement des lèvres (œdème labial)
- Petites taches rouges sur la peau (purpura)
- Inflammation des petits vaisseaux sanguins, essentiellement au niveau de la peau (vascularite leucocytoclasique)

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

### **5. Comment conserver Betmiga**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, la plaquette thermoformée ou le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Après la première ouverture du flacon, les comprimés peuvent être conservés pendant 6 mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

### **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

#### **Ce que contient Betmiga**

- La substance active est le mirabegron. Chaque comprimé contient 25 mg ou 50 mg de mirabegron.
- Les autres composants sont :  
Noyau du comprimé : macrogols, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluène, stéarate de magnésium  
Pelliculage : hypromellose, macrogol, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172) (comprimé de 25 mg seulement).

#### **Qu'est-ce que Betmiga et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés pelliculés à libération prolongée de Betmiga 25 mg sont des comprimés pelliculés ovales, de couleur marron, gravés avec le logo du laboratoire et la mention « 325 » sur la même face. Les comprimés pelliculés à libération prolongée de Betmiga 50 mg sont des comprimés pelliculés ovales, de couleur jaune, gravés avec le logo du laboratoire et la mention « 355 » sur la même face.



Betmiga est présenté en plaquettes thermoformées aluminium/aluminium contenant 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ou 200 comprimés et en flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un bouchon « sécurité enfant » contenant 90 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays. Le flacon peut ne pas être commercialisé dans votre pays.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Astellas Pharma Europe B.V.  
Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +420 236 080300

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: +45 43 430355

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: +47 66 76 46 00

#### **Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

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

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: +351 21 4401320

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {JJ/MM/AAAA}**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.