

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée
Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée
Chaque comprimé contient 25 mg de mirabegron.

Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée
Chaque comprimé contient 50 mg de mirabegron.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Betmiga 25 mg comprimés
Comprimé ovale de couleur marron gravé avec le logo de la société et la mention « 325 » sur la même face.

Betmiga 50 mg comprimés
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

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 m² 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).

Tableau 1 : Recommandations de dosage quotidien pour les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique en l'absence et en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A

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

1. Légère : DFG de 60 à 89 mL/min/1,73 m² ; Modérée : DFG de 30 à 59 mL/min/1,73 m² ; Sévère : DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m².
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 avec une boisson ; les comprimés doivent être avalés entiers et ne pas être croqués, fractionnés ou écrasés. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

- Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Une hypertension artérielle sévère non contrôlée définie par une pression artérielle systolique ≥ 180 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 110 mm Hg.

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 m² 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 m²) ; 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 ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) 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 ce médicament 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

Le mirabegron peut augmenter la pression artérielle. Il convient de mesurer la pression artérielle à l'instauration et régulièrement au cours du traitement par mirabegron, en particulier chez les patients atteints d'hypertension artérielle. Les données sont limitées chez les patients atteints d'hypertension artérielle de stade 2 (pression artérielle systolique ≥ 160 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg).

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

Betmiga, 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.

Patients présentant une obstruction sous vésicale et patients prenant des médicaments antimuscariniques pour une HAV

Une rétention urinaire, chez des patients ayant une obstruction sous vésicale et chez des patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement d'une HAV, a été observée après commercialisation chez des patients prenant du mirabegron. Une étude clinique contrôlée de tolérance chez des patients ayant une obstruction sous vésicale n'a pas démontré une rétention urinaire augmentée chez les patients traités par Betmiga ; cependant, Betmiga doit être administré avec précaution chez les patients ayant une obstruction sous vésicale significative. Betmiga doit également être administré avec précaution chez les patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement d'une HAV.

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*

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 à des doses 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 de 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 m²) 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 m²) 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.

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.

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_{max} 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_{max} 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_{max} 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Betmiga n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Betmiga chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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 (voir 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.

Betmiga ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'a pas été observé d'effets liés au traitement sur la fertilité chez les animaux recevant le mirabegron (voir rubrique 5.3). L'effet du mirabegron sur la fertilité 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 de Betmiga a été évaluée chez 8 433 patients souffrant d'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 Betmiga 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 ce médicament 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 Betmiga 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 Betmiga 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1 % des patients traités par Betmiga 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9 % chez les patients recevant Betmiga 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par Betmiga 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 ($< 1/10\ 000$) et indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles). 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	Très rare	Indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection urinaire	Infection vaginale Cystite			
Affections psychiatriques					Insomnie* Etat confusionnel*
Affections du système nerveux	Céphalée* Sensation vertigineuse*				
Affections oculaires			Œdème palpébral		
Affections cardiaques	Tachycardie	Palpitations Fibrillation auriculaire			
Affections vasculaires				Crise hypertensive*	
Affections gastro-intestinales	Nausées* Constipation* Diarrhée*	Dyspepsie Gastrite	Œdème labial		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire Eruption cutanée Eruption maculeuse Eruption papuleuse Prurit	Vascularite leucocytoclasique Purpura Angioedème*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Œdème articulaire			
Affections rénales et urinaires			Rétention urinaire*		
Affections des organes de reproduction et du sein		Prurit vulvo-vaginal			
Investigations		Augmentation de la pression artérielle Augmentation des GGT Augmentation des ASAT Augmentation des ALAT			

*observé après commercialisation

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

Betmiga 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

Betmiga 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 Betmiga 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 de Betmiga 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 de Betmiga 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 2 et 3).

Tableau 2 : 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
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)		
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#
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)		
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#
Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)		
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#
Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)		
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#
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (FAS-I) (critère secondaire)		
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
Nombre moyen d'épisodes d'urgenterie de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)		
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#
Satisfaction vis-à-vis du traitement - Echelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)		
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 3 : 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
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)							
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#
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)							
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#
Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)							
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)
Valeur p	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)							
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‡
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (FAS-I) (critère secondaire)							
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‡
Nombre moyen d'épisodes d'impériosité urinaire de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)							
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‡
Satisfaction vis-à-vis du traitement - Echelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)							
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.

Betmiga 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 4).

Tableau 4 : 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
Patients ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur					
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)					
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)
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)					
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)
Patients traités préalablement par un antimuscarinique et ayant arrêté ce dernier en raison d'un effet insuffisant					
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)					
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)
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)					
n	466	464	159	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'AUC₀₋₂₄, 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'AUC₀₋₂₄. 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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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 glycuconjugués 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 ¹⁴C-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 (≥ 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 Betmiga chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère (DFGe-MDRD de 60 à 89 mL/min/1,73 m²), 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 m²), les valeurs de la C_{max} 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 m²), les valeurs moyennes de la C_{max} 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 m² ou chez les patients sous hémodialyse).

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 100 mg de Betmiga chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C_{max} 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_{max} 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

Macrogol 8000 et 2000000
Hydroxypropylcellulose
Butylhydroxytoluène
Stéarate de magnésium

Pelliculage du noyau

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée
Hypromellose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée

Hypromellose 2910, 6 mPa.s

Macrogol 8000

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. Chaque étui contient un flacon.

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 – 018

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 Décembre 2012

Date du dernier renouvellement : 18 Septembre 2017

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**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

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 MARCHÉ**

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

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

EU/1/12/809/001 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**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

betmiga 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

betmiga 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**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 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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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 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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS *EN BRAILLE*

betmiga 50 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

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 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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS *EN BRAILLE*

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

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 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

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : information du patient

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée **Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée** mirabegron

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. Voir rubrique 4.

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 prendre Betmiga
3. Comment prendre 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-adrénérgiques), 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 de prendre Betmiga

Ne prenez jamais Betmiga :

- si vous êtes allergique au mirabegron ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez une pression artérielle très élevée et non contrôlée.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Betmiga :

- si vous avez des problèmes pour vider votre vessie ou si vous avez un jet d'urine faible ou si vous prenez d'autres médicaments pour le traitement de l'hyperactivité vésicale, tels que les médicaments anticholinergiques.
- 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 prendre Betmiga, en particulier si vous prenez d'autres médicaments tels que l'itraconazole, le kétoconazole (infections

- fongiques), le ritonavir (VIH / SIDA) ou la clarithromycine (infections bactériennes). Informez votre médecin des médicaments que vous prenez.
- 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.

Le mirabegron peut augmenter votre pression artérielle ou aggraver votre hypertension artérielle si vous avez des antécédents d'hypertension artérielle. Il est recommandé que votre médecin contrôle votre pression artérielle lorsque vous recevez du mirabegron.

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 prenez, 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'étxilate de dabigatran (un médicament utilisé pour réduire le risque d'obstruction des vaisseaux du cerveau ou du corps due à la formation de caillots sanguins chez les patients adultes atteints de battements anormaux du cœur (fibrillation auriculaire) avec des facteurs de risque additionnels). 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 prendre Betmiga.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre 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 prendre 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 prendre Betmiga

Veillez à toujours prendre 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 de prendre 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.

Si vous avez des maux de tête, en particulier s'ils sont soudains, de type migraine (pulsatiles), contactez votre médecin. Cela peut être un signe d'une augmentation importante de votre pression artérielle.

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)
- Nausées
- Constipation
- Maux de tête
- Diarrhée
- Sensation vertigineuse

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)
- Gonflement des couches profondes de la peau provoqué par une accumulation de liquide qui peut affecter n'importe quelle partie du corps y compris le visage, la langue ou la gorge et qui peut entraîner des difficultés à respirer (angioedème)
- Petites taches rouges sur la peau (purpura)
- Inflammation des petits vaisseaux sanguins, essentiellement au niveau de la peau (vascularite leucocytoclasique)
- Incapacité à vider entièrement la vessie (rétention urinaire)

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- Crise hypertensive

Effets indésirables indéterminés (la fréquence ne peut pas être déterminée sur la base des données disponibles)

- Insomnie
- Confusion

Betmiga peut augmenter le risque de ne pas pouvoir vider votre vessie si vous avez une obstruction sous vésicale ou si vous prenez d'autres médicaments pour traiter l'hyperactivité vésicale. Dites immédiatement à votre médecin si vous êtes incapable de vider votre vessie.

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.

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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.
 - Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée
 - Chaque comprimé contient 25 mg de mirabegron.
 - Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée
 - Chaque comprimé contient 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 dessiccateur à base de gel de silice et 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

Biocodex UAB
Tel.: + 370 37 408 681

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: +420 221 401 500

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

Biocodex OÜ
Tel: + 372 6 056 014

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

Hrvatska

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

România

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

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
ΕλλάδαΤηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

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>.

ANNEXE IV

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a procédé à une revue cumulative des cas d'état confusionnel en utilisant le HLTG (groupe de termes de haut niveau du dictionnaire MedDRA) « Délires » (incluant la confusion). Sur les 138 cas identifiés, aucun n'a été considéré comme un cas pertinent par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et seuls 55 cas ont été catégorisés comme suffisamment documentés. Sur ces cas suffisamment documentés, seuls 14 ont été décrits en détail dans la mesure où ils ont été considérés comme étant non confondus. Parmi ceux-ci, 9 patients ont développé des symptômes de confusion au cours de la semaine suivant le début du traitement par mirabégron et tous ont présenté une évolution favorable de la réaction à l'arrêt du traitement. La résolution de la réaction a été rapide après l'interruption du mirabégron. Un cas avec confirmation d'une réapparition des symptômes suite à la réintroduction du mirabégron à trois reprises a également été rapporté. De plus, parmi les cas suffisamment documentés considérés comme confondus par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, un cas rapporte une confusion aggravée 2 jours après l'instauration du mirabégron et, dans les antécédents médicaux, un épisode similaire avait eu lieu suite à l'instauration du mirabégron, 2 mois avant l'établissement du rapport.

D'après les tableaux de synthèse cumulative, l'état confusionnel est l'affection psychiatrique grave qui a été la plus fréquemment rapportée (37 rapports de cas graves, 18,5 % des affections psychiatriques graves rapportées).

En résumé, malgré le fait que la majorité des patients présentaient des pathologies préexistantes ou prenaient des traitements concomitants susceptibles de provoquer un état confusionnel, certains cas ont eu un court délai d'apparition des symptômes et une évolution favorable de la réaction à l'arrêt du traitement, et deux cas ont présenté une réintroduction positive (un cas confirmé et un cas suspecté). D'après les informations incluses dans les rapports EVDA (EudraVigilance Data Analysis), la plupart des patients étaient âgés mais il y en avait également des patients plus jeunes. De plus, l'utilisation du mirabégron chez les patients âgés est importante d'après les données sur l'exposition depuis la commercialisation présentées dans le PSUR.

Par conséquent, après examen de l'ensemble des données, le syndrome confusionnel doit être inclus dans la rubrique 4.8 du RCP dans la catégorie de fréquence indéterminée.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques du PRAC.

Motifs de la modification des termes de la ou des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques concernant le mirabégron, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice / risque du ou des médicaments contenant du mirabégron est inchangé, sous réserve des modifications proposées de l'information sur le produit.

Le CHMP recommande de modifier les conditions de la ou des autorisations de mise sur le marché.