

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hyperactivité vésicale chez l'adulte

Betmiga comprimés à libération prolongée est indiqué pour le 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).

Hyperactivité détrusorienne neurogène dans la population pédiatrique

Betmiga comprimés à libération prolongée est indiqué pour le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN) chez les patients pédiatriques âgés de 3 à moins de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hyperactivité vésicale

Adultes (y compris les patients âgés)
La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour

Hyperactivité détrusorienne neurogène dans la population pédiatrique

Les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans présentant une HDN peuvent recevoir Betmiga en comprimés à libération prolongée ou Betmiga en granulés pour suspension buvable à libération prolongée, en fonction de leur poids corporel. Les comprimés à libération prolongée peuvent être administrés à des patients pesant au moins 35 kg ; les granulés pour suspension buvable à libération prolongée sont recommandés pour les patients pesant moins de 35 kg. Les patients ayant reçu une dose de 6 mL de suspension orale peuvent passer à une dose de 25 mg en comprimés et les patients ayant reçu une dose de 10 mL de suspension orale peuvent passer à une dose de 50 mg en comprimés.

La dose initiale recommandée de Betmiga en comprimés à libération prolongée est de 25 mg une fois par jour pendant les repas. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 50 mg au maximum une fois par jour pendant les repas, après 4 à 8 semaines de traitement. Dans le cas d'un traitement à long terme, la poursuite du traitement et l'éventuel ajustement posologique doivent être évalués régulièrement, au minimum une fois par an, voire plus fréquemment si indiqué.

Dose oubliée

Il convient d'avertir les patients qu'ils doivent prendre les doses oubliées, sauf si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'omission de prise de la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées, la dose omise peut ne pas être prise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (débit de filtration glomérulaire estimé $DFGe < 15 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$), 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 adultes insuffisants rénaux ou hépatiques présentant une HAV (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Tableau 1 : Dose journalière recommandée pour les patients adultes insuffisants rénaux ou hépatiques présentant une HAV

Paramètre	Classification	Dose (mg)
Insuffisance rénale ⁽¹⁾	Légère/modérée*	50
	Sévère**	25
	IRT	Non recommandé
Insuffisance hépatique ⁽²⁾	Légère*	50
	Modérée**	25
	Sévère	Non recommandé

1. Légère/modérée : DFGe de 30 à 89 mL/min/1,73 m² ; sévère : DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m² ; IRT : DFGe < 15 mL/min/1,73 m².

2. Légère : classe A de Child-Pugh ; modérée : classe B de Child-Pugh ; sévère : classe C de Child-Pugh.

* Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée ou d'une insuffisance hépatique légère recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose recommandée est de 25 mg au maximum.

** Non recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou d'une insuffisance hépatique modérée recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Le tableau suivant fournit la dose journalière recommandée pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans insuffisants rénaux ou hépatiques présentant une HDN et pesant au moins 35 kg (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau 2 : Dose journalière recommandée pour les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans insuffisants rénaux ou hépatiques présentant une HDN et pesant au moins 35 kg

Paramètre	Classification	Dose initiale (mg)	Dose maximale (mg)
Insuffisance rénale ⁽¹⁾	Légère/modérée*	25	50
	Sévère**	25	25
	IRT	Non recommandé	
Insuffisance hépatique ⁽²⁾	Légère*	25	50
	Modérée**	25	25
	Sévère	Non recommandé	

1. Légère/modérée : DFGe de 30 à 89 mL/min/1,73 m² ; sévère : DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m² ; IRT : DFGe < 15 mL/min/1,73 m². Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée. mL.

2. Légère : classe A de Child-Pugh ; modérée : classe B de Child-Pugh ; sévère : classe C de Child-Pugh.

* Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée ou d'une insuffisance hépatique légère recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose recommandée ne doit pas être supérieure à la dose initiale.

** Non recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère ou d'une insuffisance hépatique modérée recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Sexe

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

Population pédiatrique

Hyperactivité vésicale (HAV)

La sécurité et l'efficacité du mirabegron chez les enfants âgés de moins de 18 ans présentant une HAV n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Hyperactivité détrusorienne neurogène

La sécurité et l'efficacité du mirabegron chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Hyperactivité vésicale chez l'adulte

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.

Hyperactivité détrusorienne neurogène dans la population pédiatrique

Le comprimé doit être pris avec une boisson ; les comprimés doivent être avalés entiers et ne pas être croqués, fractionnés ou écrasés. Ils doivent être pris pendant les repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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'IRT (DFGe < 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 (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ; une posologie de 25 mg une fois par jour 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 (DFGe 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

Hyperactivité vésicale chez l'adulte

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).

Hyperactivité détrusorienne neurogène dans la population pédiatrique

Le mirabegron peut augmenter la pression artérielle chez les patients pédiatriques. Les augmentations de la pression artérielle peuvent être plus importantes chez les enfants (âgés de 3 ans à moins de 12 ans)

que chez les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans). Il convient de mesurer la pression artérielle à l'instauration et régulièrement au cours du traitement par mirabegron.

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 métaproterol 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 kéroconazole 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 (DFGe 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 kéroconazole, 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 (DFGe 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.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Il n'existe pas de données voire des données limitées sur l'utilisation de mirabegron chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Betmiga 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 (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 adultes 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 adultes 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 chez des adultes présentant une HAV 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 fréquence 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	Fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection urinaire	Infection vaginale Cystite			
Affections psychiatriques					Insomnie* État confusionnel*
Affections du système nerveux	Céphalée* Sensation vertigineuse*				
Affections oculaires			Œdème palpébral		
Affections cardiaques	Tachycardie	Palpitations Fibrillation auriculaire			
Affections vasculaires				Crise d'hypertension*	
Affections gastro-intestinales	Nausées* Constipation* Diarrhée*	Dyspepsie Gastrite	Œdème labial		
Affections hépatobiliaires		Augmentation des GGT Augmentation des ASAT Augmentation des ALAT			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire Éruption cutanée Éruption maculeuse Éruption papuleuse Prurit	Vascularite leucocytoclasique Purpura Angioédème*		
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Œdème articulaire			
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire*		
Affections des organes de reproduction et du sein		Prurit vulvo-vaginal			

Investigations		Augmentation de la pression artérielle			
----------------	--	--	--	--	--

*observé après commercialisation

Population pédiatrique

La sécurité du mirabegron en comprimés et en suspension buvable a été évaluée chez 86 patients pédiatriques âgés de 3 à moins de 18 ans présentant une hyperactivité détrusorienne neurogène, dans une étude de titration de dose de 52 semaines multicentrique, en ouvert, contrôlée par rapport à la valeur initiale. Les effets indésirables observés les plus fréquents rapportés dans la population pédiatrique ont été l'infection urinaire, la constipation et les nausées.

Chez les patients pédiatriques présentant une HDN, aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté.

La sécurité du mirabegron en comprimés et en suspension buvable a été évaluée chez 26 patients pédiatriques âgés de 5 à moins de 18 ans présentant une hyperactivité vésicale, dans une étude de titration de dose séquentielle de 12 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo. Les effets indésirables observés le plus fréquemment rapportés dans la population pédiatrique ont été la rhinopharyngite, la fatigue et les sautes d'humeur.

Globalement, le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents est similaire à celui observé chez les adultes.

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 adultes sains. A cette dose, les événements indésirables rapportés ont inclus 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 adultes 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : urologique, médicaments pour la pollakiurie et l'incontinence urinaire, 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 le relâchement 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 adultes 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.

Effets sur la pression artérielle chez les patients pédiatriques présentant une HDN

Le mirabegron peut augmenter la pression artérielle chez les patients pédiatriques. Les augmentations de la pression artérielle peuvent être plus importantes chez les enfants (âgés de 3 ans à moins de 12 ans) que chez les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans). Il convient de mesurer la pression artérielle à l'instauration et régulièrement au cours du traitement par mirabegron.

Effet sur la pression intraoculaire (PIO)

Chez des volontaires adultes 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 primaire, 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 cliniques

Hyperactivité vésicale chez des patients adultes

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 3 et 4).

Tableau 3 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études combinées mesurés à la fin du traitement chez les adultes

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère primaire)		
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 primaire)		
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'urgenturie 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 4 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études 046, 047 et 074 mesurés à la fin du traitement chez les adultes

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 primaire)							
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 primaire)							
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)	--	(-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'impéritosité 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 5).

Tableau 5 : Co-critères principaux d'efficacité chez les patients adultes 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.

Hyperactivité détrusorienne neurogène chez les patients pédiatriques

L'efficacité du mirabegron en comprimés et en suspension buvable a été évaluée dans une étude de titration de dose pour le traitement de patients pédiatriques présentant une HDN, de 52 semaines, multicentrique, en ouvert, contrôlée par rapport à la valeur initiale. Les patients avaient été diagnostiqués avec une HDN avec contractions involontaires du détrusor et augmentation de la pression du détrusor supérieure à 15 cm H₂O et avaient effectué un cathétérisme intermittent aseptique (CIA). Les patients dont le poids était ≥ 35 kg ont reçu des comprimés et ceux dont le poids était < 35 kg (ou ≥ 35 kg, mais qui n'étaient pas en mesure de tolérer les comprimés) ont reçu la suspension buvable. Tous les patients ont pris le mirabegron par voie orale une fois par jour pendant les repas. La dose initiale était d'un comprimé de 25 mg ou de 3 à 6 mL de suspension buvable (en fonction du poids du patient). Cette dose a été augmentée à un comprimé de 50 mg ou de 6 à 11 mL de suspension buvable (en fonction du poids corporel du patient). La période d'ajustement posologique était de 8 semaines au maximum, suivie d'une période de dose d'entretien d'au moins 52 semaines.

Au total, 86 patients âgés de 3 à moins de 18 ans ont reçu le mirabegron. Parmi eux, 71 patients ont pris le traitement jusqu'à la semaine 24 et 70 l'ont pris pendant 52 semaines. Des mesures urodynamiques valides ont été obtenues chez 68 patients au total dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité. La population étudiée était composée de 39 patients (45,3 %) de sexe masculin et 47 patients (54,7 %) de sexe féminin. La dose d'entretien optimisée était la dose maximale pour 94 % de la population étudiée et la dose initiale pour 6 % des patients.

Les antécédents médicaux les plus fréquents (constatés chez plus de 10 % de tous les patients) liés à une HDN chez les enfants et les adolescents participant à l'étude étaient une anomalie congénitale du système nerveux central (54,5 % et 48,4 %, respectivement), un myéломéningocèle (27,3 % et 19,4 %, respectivement) et un spina bifida (10,9 % et 12,9 %, respectivement). 12,9 % des adolescents étaient atteints d'une lésion de la moelle épinière.

Le critère primaire d'efficacité était la variation de la capacité cystométrique maximale (CCM) entre l'état initial et 24 semaines de traitement par mirabegron. Des améliorations de la CCM ont été observées dans tous les groupes de patients (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Critère primaire d'efficacité chez les patients pédiatriques présentant une HDN

Paramètre	Enfants âgés de 3 à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Capacité cystométrique maximale (mL)		
Valeur initiale	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Semaine 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Variation par rapport à la valeur initiale	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
Intervalle de confiance à 95 %	(45,2 ; 98,8)	(78,9 ; 147,4)

* N représente le nombre de patients qui ont pris au moins une dose du médicament et fourni des valeurs de CCM valides à l'état initial et à la semaine 24.

Les critères secondaires d'efficacité étaient la variation, par rapport à la valeur initiale, de la compliance vésicale, du nombre de contractions du détrusor hyperactif, de la pression du détrusor en fin de remplissage de la vessie, du volume vésical avant la première contraction du détrusor, du volume urinaire quotidien maximal recueilli par cathétérisme et du nombre d'épisodes de fuites par jour après 24 semaines de traitement par mirabegron (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Critères secondaires d'efficacité chez les patients pédiatriques présentant une HDN

Paramètre	Enfants âgés de 3 à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Compliance vésicale (ml/cm H₂O)†		
Valeur initiale	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Semaine 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Variation par rapport à la valeur initiale	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,3 ; 29,5)	(6,7 ; 20,4)
Nombre de contractions du détrusor hyperactif (> 15 cm H₂O)†		
Valeur initiale	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Semaine 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Variation par rapport à la valeur initiale	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
Intervalle de confiance à 95 %	(-3,2 ; -0,4)	(-2,4 ; 0,9)
Pression du détrusor (cm H₂O) en fin de remplissage de la vessie†		
Valeur initiale	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Semaine 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Variation par rapport à la valeur initiale	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
Intervalle de confiance à 95 %	(-24,8 ; -11,3)	(-22,0 ; -4,3)
Volume vésical avant la première contraction du détrusor (> 15 cm H₂O)†		
Valeur initiale	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Semaine 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Variation par rapport à la valeur initiale	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
Intervalle de confiance à 95 %	(64,1 ; 122,1)	(53,8 ; 188,8)
Volume urinaire quotidien maximal recueilli par cathétérisme (mL)†		
Valeur initiale	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Semaine 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Variation par rapport à la valeur initiale	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
Intervalle de confiance à 95 %	(13,2 ; 75,2)	(30,4 ; 132,3)
Nombre d'épisodes de fuites par jour†		
Valeur initiale	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Semaine 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Variation par rapport à la valeur initiale	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
Intervalle de confiance à 95 %	(-3,2 ; -0,7)	(-1,5 ; -0,5)

* N représente le nombre de patients qui ont pris au moins une dose du médicament et fourni des valeurs de CCM valides à l'état initial et à la semaine 24.

† Nombre de patients (enfants/adolescents) pour lesquels des données étaient disponibles à l'état initial et à la semaine 24 ; compliance vésicale : n = 33/21 ; nombre de contractions du détrusor hyperactif : n = 36/22 ; pression du détrusor en fin de remplissage de la vessie : n = 36/22 ; volume vésical avant la première contraction du détrusor : n = 38/24 ; volume urinaire quotidien maximal recueilli par cathétérisme: n = 41/23 ; nombre d'épisodes de fuites par jour : n = 26/21.

Les critères d'évaluation des questionnaires complétés par le patient ou le médecin comprenaient l'acceptabilité, la variation par rapport à la valeur initiale du questionnaire PIN-Q (*Pediatric Incontinence Questionnaire*), la variation par rapport à la valeur initiale sur l'échelle PGI-S (*Patient Global Impression of Severity Scale*) et le questionnaire CGI-C (*Clinician Global Impression of Change*) (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Critères d'évaluation des questionnaires complétés par le patient ou le médecin chez les patients pédiatriques présentant une HDN

Paramètre	Enfants âgés de 3 à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Score du Pediatric Incontinence Questionnaire (PIN-Q)†		
Valeur initiale	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Semaine 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Variation par rapport à la valeur initiale	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
Intervalle de confiance à 95 %	(-2,4 ; 6,4)	(-11,3 ; 1,5)
Score total sur l'échelle Patient Global Impression of Severity Scale (PGI-S)†		
Valeur initiale	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Semaine 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Variation par rapport à la valeur initiale	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,1 ; 0,8)	(0,1 ; 1,0)
Score total du « Clinician Global Impression of Change » (CGI-C) à la semaine 24, N (%)†		
Très nette amélioration	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Nette amélioration	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Légère amélioration	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Pas de changement	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Légère détérioration	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Nette détérioration	0	0
Très nette détérioration	0	0

* N représente le nombre de patients qui ont pris au moins une dose du médicament et fourni des valeurs de CCM valides à l'état initial et à la semaine 24.

† Nombre de patients (enfants/adolescents) pour lesquels des données étaient disponibles à l'état initial et à la semaine 24. Score PIN-Q : n = 24/21, score PGI-S total : n = 25/22 ; score CGI-C total à la semaine 24 : n = 41/24.

Population pédiatrique

Hyperactivité vésicale

L'efficacité du mirabegron en comprimés et en suspension buvable a été évaluée dans une étude de titration de dose séquentielle de 12 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo, pour le traitement d'une HAV chez des patients pédiatriques (de 5 à moins de 18 ans). Les patients dont le poids était ≥ 35 kg ont reçu les comprimés et ceux dont le poids était < 35 kg (ou ≥ 35 kg mais qui étaient incapables d'avaler les comprimés) ont reçu la suspension buvable. Tous les patients ont pris le mirabegron par voie orale une fois par jour avec de la nourriture. La dose initiale était d'un comprimé de 25 mg ou de 3 à 6 mL de suspension buvable (en fonction du poids du patient). Cette dose a été augmentée à un comprimé de 50 mg ou à 6 à 11 mL de suspension buvable (en fonction du poids du patient). La titration à la dose plus élevée a été effectuée après 4 semaines de traitement, sauf décision contraire de l'investigateur.

Au total, 23 enfants (de 5 à moins de 12 ans) et 3 adolescents (de 12 à moins de 18 ans) ont reçu le médicament à l'étude : 13 patients ont reçu le placebo et 13 patients le mirabegron. Dix des 12 patients du groupe placebo et 9 des 11 patients du groupe mirabegron ont terminé l'étude après 12 semaines de traitement.

Le critère primaire d'efficacité était la variation par rapport à l'état initial du nombre moyen de mictions par 24 heures après 12 semaines de traitement et n'a été évalué que chez les enfants (de 5 à moins de 12 ans). En raison du faible nombre de patients, une évaluation correcte des critères d'efficacité n'a pas été possible et les résultats observés n'étaient pas concluants.

La variation par rapport à l'état initial de la moyenne ajustée des moindres carrés (MMC) à la semaine 12/fin du traitement concernant la fréquence des mictions par 24 heures était de -3,84 (0,89) chez les enfants du groupe placebo et de -1,62 (0,89) chez ceux du groupe mirabegron. La différence de la moyenne des moindres carrés (MMC) entre les groupes de traitement (placebo moins mirabegron) n'était pas statistiquement significative : 2,22 (1,34) (IC à 90 % : -0,15 ; 4,59 ; P = 0,121).

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Adultes

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 adulte 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.

Population pédiatrique

Le T_{max} médian du mirabegron après administration orale d'une dose unique de mirabegron comprimés ou suspension buvable à des patients non à jeun est de 4 à 5 heures. L'analyse pharmacocinétique de la population permet d'estimer que le T_{max} médian du mirabegron comprimés ou suspension buvable à l'état d'équilibre est de 3 à 4 heures.

La biodisponibilité de la suspension buvable est plus faible que celle du comprimé. Le rapport d'exposition moyenne de la population (AUC₀₋₂₄) de la suspension buvable par rapport au comprimé est d'environ 45 %.

Effet des aliments sur l'absorption

Adultes

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.

Population pédiatrique

Le modèle pharmacocinétique de population permet d'estimer que l'AUC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre des patients recevant le mirabegron non à jeun est de 44,7 % par rapport à une dose équivalente administrée à jeun. Cette valeur est cohérente avec les résultats de l'AUC_{inf} observés dans les études conduites sur les effets de l'alimentation sur une dose unique de mirabegron. Dans l'étude pédiatrique de phase 3, le mirabegron a été administré au cours des repas et a démontré sa sécurité et son efficacité. Les doses

recommandées reposent sur les expositions prévues chez des patients non à jeun. Par conséquent, chez les patients pédiatriques, le mirabegron doit être pris au cours des repas à la dose recommandée.

Distribution

Adultes

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.

Population pédiatrique

Le volume de distribution du mirabegron est relativement important et augmente proportionnellement avec le poids corporel, conformément aux principes allométriques reposant sur l'analyse pharmacocinétique de population. L'âge, le sexe et la population de patients n'ont eu aucun effet sur le volume de distribution, après la prise en compte des différences potentielles de poids corporel.

Biotransformation

Le mirabegron est métabolisé par plusieurs voies impliquant une désalkylation, une oxydation, une glucuroconjugaaison (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 d'adultes ; ce sont tous les deux des glycuroconjugués 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 adultes 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 adultes qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2D6.

Élimination

Adultes

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.

Population pédiatrique

Il a été estimé que la clairance du mirabegron augmente proportionnellement avec celle du poids corporel des patients, conformément aux principes allométriques reposant sur l'analyse pharmacocinétique de la population. La clairance apparente est significativement modifiée par la dose, la formulation et les effets des aliments sur la biodisponibilité relative. Les valeurs de clairance apparente sont très variables, mais généralement similaires entre les enfants et les adolescents, malgré des différences de poids corporel, du fait de ces effets sur la biodisponibilité.

Age

Adultes

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).

Population pédiatrique

Chez les patients âgés de 3 ans à moins de 18 ans, il a été estimé que l'âge n'a pas d'effet sur les principaux paramètres pharmacocinétiques du mirabegron, après la prise en compte des différences de poids corporel. Les modèles incluant l'âge n'ont pas conduit à des améliorations significatives du modèle pharmacocinétique de la population pédiatrique, ce qui indique que l'inclusion du poids corporel était suffisante pour prendre en compte les différences dans les paramètres pharmacocinétiques du mirabegron dues à l'âge.

Sexe

Adultes

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.

Population pédiatrique

Le sexe n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du mirabegron dans la population pédiatrique âgée de 3 ans à moins de 18 ans.

Appartenance ethnique

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

Insuffisance rénale

Après administration d'une dose unique de 100 mg de Betmiga chez des volontaires adultes 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 adultes ayant une fonction rénale normale. Chez des volontaires adultes 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 adultes 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'IRT (DFGe < 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 adultes 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 adultes ayant une fonction hépatique normale. Chez des volontaires adultes 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, de même que des taux plasmatiques de leptine réduits. 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 cancérogène *in vivo*.

Le mirabegron n'a aucun effet perceptible sur les taux de gonadotrophine ou d'hormones stéroïdes sexuelles. De plus, 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 embryofoetal 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.

Le profil de tolérance global observé chez les jeunes rats était comparable à celui des animaux adultes. Les jeunes rats ayant reçu du mirabegron par voie orale pendant 13 semaines ont présenté une élévation des taux d'enzymes hépatiques avec une augmentation du poids du foie sans signes histopathologiques suite à des expositions systémiques environ 12 fois supérieures à l'exposition systémique humaine prévue chez les enfants. Les études de tolérance à doses répétées réalisées chez de jeunes rats n'ont pas montré d'effet sur le développement physique ou la maturation sexuelle. L'administration de mirabegron du sevrage à la maturation sexuelle n'a pas eu d'effet sur la capacité d'accouplement, sur la fertilité ou sur le développement embryo-fœtal. L'administration de mirabegron a augmenté la lipolyse et la consommation de nourriture et diminué la prise de poids corporel chez les jeunes rats.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Macrogol 8000 et 2 000 000

Hydroxypropylcellulose

Butylhydroxytoluène

Stéarate de magnésium

Pellage 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.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/809/001 – 006

EU/1/12/809/008 – 013

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 Décembre 2012
Date du dernier renouvellement : 18 Septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betmiga 8 mg/mL granulés pour suspension buvable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 8,3 g de mirabegron granulés pour suspension buvable à libération prolongée (830 mg de mirabegron).

Après reconstitution, un flacon contient 105 mL de suspension buvable. Chaque mL de suspension buvable contient 8 mg de mirabegron.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque mL de suspension buvable contient 0,5 mg de parahydroxybenzoate d'éthyle (E214).

Chaque mL de suspension buvable contient 1,4 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable à libération prolongée.

Granulés de couleur blanc jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée est indiqué dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans présentant une HDN peuvent recevoir Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée ou Betmiga comprimés à libération prolongée en fonction de leur poids corporel.

La dose recommandée de Betmiga en granulés pour suspension buvable à libération prolongée est déterminée en fonction du poids du patient et doit être administrée une fois par jour pendant un repas. Le traitement doit être débuté à la dose initiale recommandée. Ensuite, la dose pourra être augmentée jusqu'à la dose efficace la plus faible. La dose maximale ne doit pas être dépassée. Chez les patients dont le poids atteint ou dépasse 35 kg pendant le traitement, la suspension buvable pourra être remplacée par les comprimés, si les patients peuvent les avaler. Les patients ayant reçu une dose de 6 mL de suspension orale peuvent passer à une dose de 25 mg en comprimés et les patients ayant reçu une dose de 10 mL de suspension orale peuvent passer à une dose de 50 mg en comprimés. Dans le cas d'un traitement à long terme, la poursuite du traitement et l'ajustement potentiel de la dose reçue par le patient doivent être évalués régulièrement, au minimum une fois par an, voire plus fréquemment si nécessaire.

Le tableau suivant fournit les doses de suspension buvable recommandées en fonction du poids corporel.

Tableau 1 : Recommandations de dose quotidienne de la suspension buvable chez les patients pédiatriques atteints de HDN âgés de 3 ans à moins de 18 ans, en fonction de leur poids corporel

Poids corporel (kg)	Dose initiale (mL)	Dose maximale (mL)
11 à < 22	3	6
22 à < 35	4	8
≥ 35	6	10

Dose oubliée

Il convient d'avertir les patients qu'ils doivent prendre les doses oubliées, sauf si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'omission de prise de la dose. Si plus de 12 heures se sont écoulées la dose omise peut ne pas être prise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) (débit de filtration glomérulaire estimé DFGe < 15 mL/min/1,73 m²), chez les patients sous hémodialyse ou chez les patients atteints d'une 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 pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans présentant une HDN et une insuffisance rénale ou hépatique, en fonction de leur poids corporel (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau 2 : Dose journalière recommandée de la suspension buvable chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans présentant une HDN et une insuffisance rénale ou hépatique, en fonction de leur poids corporel

Paramètre	Classification	Poids corporel (kg)	Dose initiale (mL)	Dose maximale (mL)
Insuffisance rénale ⁽¹⁾	Légère/modérée*	11 à < 22	3	6
		22 à < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Sévère**	11 à < 22	3	3
		22 à < 35	4	4
		≥ 35	6	6
Insuffisance hépatique ⁽²⁾	IRT	Non recommandé		
	Légère*	11 à < 22	3	6
		22 à < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Modérée**	11 à < 22	3	3
		22 à < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	Sévère	Non recommandé		

1. Légère/modérée : DFGe de 30 à 89 mL/min/1,73 m²; Sévère : DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²; IRT : DFGe < 15 mL/min/1,73 m². Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée.

2. Légère : classe A de Child-Pugh; Modérée : classe B de Child-Pugh; Sévère : classe C de Child-Pugh.

* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou d'insuffisance hépatique légère et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose recommandée ne doit pas être supérieure à la dose initiale.

** Non recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique

modérée et recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Sexe

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

Population pédiatrique

Hyperactivité vésicale (HAV)

La sécurité et l'efficacité du mirabegron chez les enfants âgés de moins de 18 ans présentant une HAV n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Hyperactivité détrusorienne neurogène

La sécurité et l'efficacité du mirabegron chez les enfants âgés de moins de 3 ans n'ont pas encore été établies.

Mode d'administration

Le mirabegron en granulés pour suspension buvable à libération prolongée doit être pris par voie orale, une fois par jour pendant un repas.

Les granulés doivent être reconstitués avec 100 mL d'eau avant administration. Si un gobelet doseur est fourni, il doit être utilisé pour mesurer le volume d'eau nécessaire à la reconstitution. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Après reconstitution, la suspension buvable obtenue est de couleur jaune brunâtre clair.

La seringue pour administration orale et l'adaptateur fournis avec Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée doivent être utilisés pour mesurer et administrer la dose exacte.

4.3 Contre-indications

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

Le mirabegron n'a pas été étudié chez les patients atteints d'IRT (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²) ou chez les patients sous hémodialyse, et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population de patients. Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²); sur la base d'une étude pharmacocinétique (voir rubrique 5.2), la recommandation dans cette population est de ne pas dépasser la dose initiale. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

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

Hypertension artérielle

Le mirabegron peut augmenter la pression artérielle chez les patients pédiatriques. Les augmentations de la pression artérielle peuvent être plus importantes chez les enfants (âgés de 3 ans à moins de 12 ans) que chez les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans). Il convient de mesurer la pression artérielle à l'instauration et régulièrement au cours du traitement par mirabegron.

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

Le 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 le mirabegron est administré chez ces patients.

Patients présentant une obstruction sous-vésicale et patients prenant des médicaments antimuscariniques pour une hyperactivité vésicale (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 les 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 mirabegron ; cependant, le mirabegron doit être administré avec précaution chez les patients ayant une obstruction sous-vésicale significative. Le mirabegron doit être administré avec précaution chez les patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement d'une HAV.

Excipients

Le mirabegron granulés pour suspension buvable à libération prolongée contient du parahydroxybenzoate d'éthyle (E214) et du parahydroxybenzoate de méthyle (E218). Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 10 mL de suspension buvable, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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'autre médicaments ont été examinés dans des études à dose unique et à 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 métaproterol 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 médicamenteuses cliniquement pertinentes entre le mirabegron et les médicaments inhibiteurs et inducteurs des transporteurs ou des substrats de l'une des isoenzymes du 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 du kéroconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A/P-gp, chez des volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand le mirabegron est associé avec des inhibiteurs du CYP3A et/ou P-gp. Cependant, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (DFGe de 30 à 89 mL/min/1,73 m²) ou atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que l'itraconazole, le kéroconazole, le ritonavir et la clarithromycine, il est recommandé de ne pas dépasser la dose initiale (voir rubrique 4.2). Le mirabegron n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFGe 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 de la 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 de la P-gp aux doses thérapeutiques.

Effet du 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.

Effet 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 métaproterol. 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, propafenone) 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.

Effet du mirabegron sur les transporteurs

Le mirabegron est un inhibiteur faible de la 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 de la P-gp par le mirabegron doit être pris en considération quand le mirabegron est associé avec des substrats sensibles de la P-gp, 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 de la fréquence cardiaque.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de mirabegron chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée 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 (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 granulés pour suspension buvable à libération prolongée 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 granulés pour suspension buvable à libération prolongée 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 des comprimés de mirabegron a été évaluée chez 8 433 patients adultes souffrant d'une hyperactivité vésicale (HAV), dont 5 648 ayant reçu au moins une dose de mirabegron dans le programme clinique de phase II/III et 622 patients ayant reçu du 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 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 adultes traités par 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 mirabegron 50 mg. La fréquence des infections urinaires a été de 2,9 % chez les patients recevant du mirabegron 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par 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 des effets indésirables 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 le mirabegron chez des adultes présentant une HAV 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 fréquence 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	Fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection urinaire	Infection vaginale Cystite			
Affections psychiatriques					Insomnie* État confusionnel*
Affections du système nerveux	Céphalée* Sensations vertigineuses*				
Affections oculaires			Œdème palpébral		
Affections cardiaques	Tachycardie	Palpitations Fibrillation auriculaire			
Affections vasculaires				Crise d'hypertension	
Affections gastro-intestinales	Nausées* Constipation* Diarrhée*	Dyspepsie Gastrite	Œdème labial		
Affections hépatobiliaires		Augmentation des GGT Augmentation des ASAT Augmentation des ALAT			
Affections de la peau et du tissu		Urticaire Éruption	Vascularite leucocytoclasique		

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles)
sous-cutané		cutanée Éruption maculeuse Éruption papuleuse Prurit	é Purpura Angioédème*		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Œdème articulaire			
Affections du rein et des voies urinaires'			Rétention urinaire*		
Affections des organes de reproduction et du sein		Prurit vulvovaginal			
Investigations		Augmentation de la pression			

*observé après commercialisation

Population pédiatrique

La tolérance du mirabegron en suspension buvable et en comprimés a été évaluée chez 86 patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans présentant une hyperactivité détrusorienne neurogène, dans une étude de 52 semaines multicentrique, contrôlée à l'inclusion, en ouvert, d'ajustement posologique. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans la population pédiatrique ont été l'infection urinaire, la constipation et les nausées.

Chez les patients pédiatriques présentant une HDN, aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté.

La sécurité du mirabegron en comprimés et en suspension buvable a été évaluée chez 26 patients pédiatriques âgés de 5 à moins de 18 ans présentant une hyperactivité vésicale, dans une étude de titration de dose séquentielle de 12 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo. Les effets indésirables observés le plus fréquemment rapportés dans la population pédiatrique ont été la rhinopharyngite, la fatigue et les sautes d'humeur.

Globalement, le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents est semblable à celui observé chez les adultes.

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 adultes.

À cette dose, les événements indésirables rapportés comprenaient des palpitations (1 sujet sur 6) et une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute (bpm) (3 sujets sur 6). Après l'administration à des volontaires sains adultes de doses répétées de mirabegron allant jusqu'à 300 mg par jour pendant 10 jours, une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique a été observée.

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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : urologique, médicaments de la pollakiurie et de l'incontinence urinaire, 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 les 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 les 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-adrénergiques dans le muscle vésical et donc le relâchement 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/une 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 résiduel 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 du l'administration orale répétée du mirabegron à la dose indiquée (50 mg une fois par jour) et à deux doses supra-thérapeutiques (100 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 temps par rapport au placebo dans l'intervalle QTcI. Chez les femmes recevant le mirabegron à la dose de 50 mg, la différence moyenne de l'intervalle de temps par rapport au placebo dans l'intervalle QTcI 5 heures après la dose a été de 3,67 msec (limite supérieure de l'IC à 95 % unilatéral : 5,72 msec). Chez les hommes, la différence a été de 2,89 msec (limite supérieure de l'IC à 95 % unilatéral : 4,90 msec). À 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 % a excédé 10 msec entre 0,5 et 6 heures, avec une différence maximum par rapport au placebo après 5 heures, avec un 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 maximum 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.

Effet sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez les patients adultes 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 du 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 de plus ou moins 1 mmHg 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.

Effets sur la pression artérielle chez les patients pédiatriques présentant une HDN

Le mirabegron peut augmenter la pression artérielle chez les patients pédiatriques. L'augmentation de la pression artérielle peut être plus importante chez les enfants (âgés de 3 ans à moins de 12 ans) que chez les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans). La pression artérielle doit être mesurée à l'instauration et régulièrement au cours du traitement par mirabegron.

Effet sur la pression intraoculaire (PIO)

Chez des volontaires sains adultes, 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 primaire, à savoir la différence moyenne de la PIO moyenne mesurée à J56 par rapport à l'état initial; la limite supérieure de l'IC à 95 % bilatéral de la différence entre le mirabegron 100 mg et le placebo était de 0,3 mmHg.

Efficacité et sécurité cliniques

Hyperactivité vésicale chez les patients adultes

L'efficacité du mirabegron a été évaluée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale caractérisée par

des symptômes d'impériosité 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 montré des améliorations significatives, statistiquement supérieures par rapport au placebo, pour les deux co-critères principaux et également pour les critères secondaires (voir Tableaux 3 et 4).

Tableau 3 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études combinées à la fin du traitement chez des adultes

Paramètre	Études combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère primaire)		
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 à 95 %)	--	-0,40 (-0,58 ; -0,21)
Valeur p	--	< 0,001‡
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère primaire)		
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 à 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 à 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 à 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 à 95 %)	--	-0,40 (-0,57 ; -0,23)
Valeur p	--	< 0,001‡
Nombre moyen d'épisodes d'impériosité de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)		
n	1 324	1 320
Valeur initiale moyenne	5,61	5,80

Paramètre	Études combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale*	-1,29	-1,93
Différence moyenne par rapport au placebo* (IC à 95 %)	--	-0,64 (-0,89 ; -0,39)
Valeur p	--	< 0,001†
Satisfaction vis-à-vis du traitement – Échelle 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 à 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 4 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études 046, 047 and 074 mesurés à la fin du traitement chez des adultes

Paramètre	Étude 046			Étude 047		Étude 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 primaire)							
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 primaire)							
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‡

Paramètre	Étude 046			Étude 047		Étude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
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 %	--	(-0,65 ; -0,05)	(-0,38 ; 0,23)	--	(-0,72 ; -0,15)	--	(-0,69 ; -0,08)
Valeur p	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Nombre moyen d'épisodes d'impériosité 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§

Paramètre	Étude 046			Étude 047		Étude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Satisfaction vis-à-vis du traitement – Échelle 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.

Le mirabegron 50 mg administré une fois par jour a été efficace au premier point de mesure de la semaine 4, 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 pendant 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 traitement antimuscarinique antérieurement en traitement d'une 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 5).

Tableau 5 : Co-critères principaux d'efficacité chez les patients adultes souffrant d'une hyperactivité vésicale et ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur

Paramètre	Études combinées (046, 047, 074)		Étude 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP
Patients ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur pour une HAV					

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

Paramètre	Études combinées (046, 047, 074)		Étude 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP
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 auparavant par un antimuscarinique pour une HAV et ayant arrêté ce traitement 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.

Hyperactivité détrusorienne neurologique chez les patients pédiatriques

L'efficacité du mirabegron en suspension buvable et en comprimés a été évaluée dans une étude de 52 semaines multicentrique, contrôlée à l'inclusion, en ouvert, de titration de dose, pour le traitement de patients pédiatriques présentant une HDN. Les patients présentaient une HDN avec contractions involontaires du détrusor, une augmentation de la pression détrusorienne supérieure à 15 cm H₂O et avaient effectué des cathétérismes intermittents aseptiques (CIA). Les patients dont le poids était ≥ 35 kg ont reçu des comprimés et ceux dont le poids était < 35 kg (ou ≥ 35 kg mais incapable de tolérer les

comprimés) ont reçu la suspension buvable. Tous les patients ont pris le mirabegron par voie orale une fois par jour pendant un repas. La dose initiale était d'un comprimé de 25 mg ou de 3 à 6 mL de suspension buvable (en fonction du poids du patient). Cette dose est ensuite passée à un comprimé de 50 mg ou à une dose de 6 à 11 mL de suspension buvable (en fonction du poids corporel du patient). La période de titration de dose était de 8 semaines au maximum, suivie d'une période de maintien de la dose d'au moins 52 semaines.

Au total, 86 patients âgés de 3 ans à moins de 18 ans ont reçu du mirabegron. Parmi eux, 71 patients ont pris le traitement jusqu'à la semaine 24, et 70 l'ont pris pendant 52 semaines. Des mesures urodynamiques acceptables ont été obtenues chez 68 patients au total dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité. La population de l'étude incluait 39 (45,3 %) patients de sexe masculin et 47 (54,7 %) de patients de sexe féminin. La dose de maintien optimisée au sein de la population de l'étude incluait 94 % de patients à la dose maximale et 6 % de patients à la dose initiale.

Les antécédents médicaux les plus fréquents (observés chez plus de 10 % des patients) liés à une HDN chez les enfants et les adolescents inclus dans l'étude étaient une anomalie congénitale du système nerveux central (54,5 % et 48,4 %, respectivement), un myéломéningocèle (27,3 % et 19,4 %, respectivement) et un spina bifida (10,9 % et 12,9 %, respectivement). 12,9 % des adolescents présentaient une lésion de la moelle épinière.

Le critère primaire d'efficacité était la variation par rapport à la valeur initiale de la capacité cystométrique maximale (CCM) après 24 semaines de traitement par mirabegron. Des améliorations de la CCM ont été observées dans tous les groupes de patients (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Critère primaire d'efficacité chez les patients pédiatriques présentant une HDN

Paramètre	Enfants âgés de 3 ans à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Capacité cystométrique maximale (mL)		
Valeur initiale	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Semaine 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Variation par rapport à l'inclusion	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
Intervalle de confiance à 95 %	(45,2 ; 98,8)	(78,9 ; 147,4)

* N représente le nombre de patients qui ont pris au moins une dose du médicament et chez qui des valeurs de CCM acceptables ont pu être obtenues à l'inclusion et la semaine 24.

Les critères secondaires d'efficacité étaient la variation de la compliance vésicale par rapport à l'état initial, le nombre de contractions du détrusor hyperactif, la pression détrusorienne en fin de remplissage de la vessie, le volume vésical avant la première contraction du détrusor, le volume urinaire maximal sondé par jour et le nombre d'épisodes de fuites par jour après 24 semaines de traitement par mirabegron (voir Tableau 7).

Tableau 7 : Critères secondaires d'efficacité chez des patients pédiatriques présentant une HDN

Paramètre	Enfants âgés de 3 ans à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Compliance vésicale (mL/cm H₂O)†		
Valeur initiale	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Semaine 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Variation par rapport à l'inclusion	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,3 ; 29,5)	(6,7 ; 20,4)
Nombre de contractions du détrusor hyperactif (> 15 cm H₂O)†		
Inclusion	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Semaine 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)

Paramètre	Enfants âgés de 3 ans à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Compliance vésicale (mL/cm H₂O)†		
Variation par rapport à l'inclusion	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
Intervalle de confiance à 95 %	(-3,2 ; -0,4)	(-2,4 ; 0,9)
Pression détrusorienne (cm H₂O) en fin de remplissage de la vessie†		
Valeur initiale	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Semaine 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Variation par rapport à l'inclusion	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
Intervalle de confiance à 95 %	(-24,8 ; -11,3)	(-22,0 ; -4,3)
Volume vésical avant la première contraction du détrusor (> 15 cm H₂O)†		
Valeur initiale	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Semaine 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Variation par rapport à l'inclusion	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
Intervalle de confiance à 95 %	(64,1 ; 122,1)	(53,8 ; 188,8)
Volume urinaire maximal sondé par jour (mL)†		
Valeur initiale	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Semaine 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Variation par rapport à l'inclusion	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
Intervalle de confiance à 95 %	(13,2 ; 75,2)	(30,4 ; 132,3)
Nombre d'épisodes de fuites par jour†		
Valeur initiale	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Semaine 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Variation par rapport à l'inclusion	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
Intervalle de confiance à 95 %	(-3,2 ; -0,7)	(-1,5 ; -0,5)

* N représente le nombre de patients qui ont pris au moins une dose du médicament et chez qui des valeurs de CCM acceptables ont pu être obtenues à l'inclusion et la semaine 24.

† Nombre de patients (enfants/adolescents) pour lesquels des données étaient disponibles à l'inclusion et la semaine 24 ; Compliance vésicale : n = 33/21 ; Nombre de contractions du détrusor hyperactif : n = 36/22 ; Pression détrusorienne en fin de remplissage de la vessie : n = 36/22 ; Volume vésical avant la première contraction du détrusor : n = 38/24 ; Volume urinaire maximal sondé par jour : n = 41/23 ; Nombre d'épisodes de fuites par jour : n = 26/21.

Les critères d'évaluation des questionnaires renseignés par le patient ou le médecin comprenaient l'acceptabilité, la variation par rapport à l'inclusion du Questionnaire d'incontinence pédiatrique (*Pediatric Incontinence Questionnaire*, PIN-Q), la variation par rapport à la valeur initiale de l'Échelle d'impression globale de la sévérité évaluée par le patient (*Patient Global Impression of Severity Scale*, PGI-S) et l'Impression globale de changement évaluée par le médecin (*Clinician Global Impression of Change*, CGI-C) (voir Tableau 8).

Tableau 8 : Critères d'évaluation des questionnaires renseignés par le patient ou le médecin chez les patients pédiatriques présentant une HDN

Paramètre	Enfants âgés de 3 ans à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Score du questionnaire sur l'incontinence pédiatrique (PIN-Q)†		
Valeur initiale	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Semaine 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Variation par rapport à l'inclusion	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
Intervalle de confiance à 95 %	(-2,4 ; 6,4)	(-11,3 ; 1,5)
Score total de l'échelle d'impression globale de la sévérité évaluée par le patient (PGI-S)†		

Paramètre	Enfants âgés de 3 ans à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Score du questionnaire sur l'incontinence pédiatrique (PIN-Q)†		
Valeur initiale	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Semaine 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Variation par rapport à l'inclusion	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
Intervalle de confiance à 95 %	(-0,1 ; 0,8)	(0,1 ; 1,0)
Score total d'impression globale de changement évaluée par le médecin (CGI-C) la semaine 24, N (%)†		
Très nette amélioration	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Nette amélioration	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Amélioration minime	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Pas de changement	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Détérioration minime	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Nette détérioration	0	0
Très nette détérioration	0	0

* N représente le nombre de patients qui ont pris au moins une dose du médicament et chez qui des valeurs de CCM acceptables ont pu être obtenues à l'inclusion et la semaine 24.

† Nombre de patients (enfants/adolescents) pour lesquels des données étaient disponibles à l'inclusion et la semaine 24. Score PIN-Q : n = 24/21, Score PGI-S total : n = 25/22; Score CGI-C total la semaine 24 : n = 41/24.

Population pédiatrique

Hyperactivité vésicale

L'efficacité du mirabegron en comprimés et en suspension buvable a été évaluée dans une étude de titration de dose séquentielle de 12 semaines, multicentrique, randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo, pour le traitement d'une HAV chez des patients pédiatriques (de 5 à moins de 18 ans). Les patients dont le poids était ≥ 35 kg ont reçu les comprimés et ceux dont le poids était < 35 kg (ou ≥ 35 kg mais qui étaient incapables d'avaler les comprimés) ont reçu la suspension buvable. Tous les patients ont pris le mirabegron par voie orale une fois par jour avec de la nourriture. La dose initiale était d'un comprimé de 25 mg ou de 3 à 6 mL de suspension buvable (en fonction du poids du patient). Cette dose a été augmentée à un comprimé de 50 mg ou à 6 à 11 mL de suspension buvable (en fonction du poids du patient). La titration à la dose plus élevée a été effectuée après 4 semaines de traitement, sauf décision contraire de l'investigateur.

Au total, 23 enfants (de 5 à moins de 12 ans) et 3 adolescents (de 12 à moins de 18 ans) ont reçu le médicament à l'étude : 13 patients ont reçu le placebo et 13 patients le mirabegron. Dix des 12 patients du groupe placebo et 9 des 11 patients du groupe mirabegron ont terminé l'étude après 12 semaines de traitement.

Le critère primaire d'efficacité était la variation par rapport à l'état initial du nombre moyen de mictions par 24 heures après 12 semaines de traitement et n'a été évalué que chez les enfants (de 5 à moins de 12 ans). En raison du faible nombre de patients, une évaluation correcte des critères d'efficacité n'a pas été possible et les résultats observés n'étaient pas concluants.

La variation par rapport à l'état initial de la moyenne ajustée des moindres carrés (MMC) à la semaine 12/fin du traitement concernant la fréquence des mictions par 24 heures était de -3,84 (0,89) chez les enfants du groupe placebo et de -1,62 (0,89) chez ceux du groupe mirabegron. La différence de la moyenne des moindres carrés (MMC) entre les groupes de traitement (placebo moins mirabegron) n'était pas statistiquement significative : 2,22 (1,34) (IC à 90 % : -0,15 ; 4,59 ; P = 0,121).

L'Agence européenne des médicaments a exempté le laboratoire de l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Betmiga en granulés pour suspension buvable à libération prolongée dans tous

les sous-groupes de la population pédiatrique dans le « traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique » (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Comprimés

Adultes

Après administration orale du mirabegron à des volontaires sains adultes, 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 adultes, le doublement de la dose de mirabegron, de 50 mg à 100 mg, a entraîné la multiplication par environ 2,9 et 2,6 respectivement des valeurs de la C_{max} et de l'AUC_{tau}, tandis qu'en multipliant la dose de mirabegron par 4, de 50 mg à 200 mg, les valeurs de la C_{max} et de l'AUC_{tau} ont été multipliées respectivement par 8,4 et 6,5. 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.

Comprimés ou granulés pour suspension buvable

Population pédiatrique

Le T_{max} médian après administration orale d'une dose unique de mirabegron en suspension buvable ou en comprimés à des patients non à jeun était de 4 à 5 heures. L'analyse pharmacocinétique de la population permettait d'estimer que le T_{max} médian du mirabegron en suspension buvable ou en comprimés à l'état d'équilibre était de 3 à 4 heures.

La biodisponibilité de la suspension buvable est plus faible que celle du comprimé. Le rapport d'exposition moyenne de la population (AUC_{tau}) de la suspension buvable par rapport au comprimé est d'environ 45 %.

Effet des aliments sur l'absorption

Comprimés

Adultes

L'administration d'un comprimé de 50 mg avec un repas à haute teneur en lipides a diminué la C_{max} et l'AUC du mirabegron 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 chez des adultes, le mirabegron a été administré pendant ou en dehors des repas et a été bien toléré et efficace. Par conséquent, le mirabegron peut être pris pendant ou en dehors des repas à la dose recommandée.

Comprimés ou granulés pour suspension buvable

Population pédiatrique

Le modèle pharmacocinétique de la population permettait d'estimer que l'AUC_{tau} à l'état d'équilibre des patients recevant le mirabegron non à jeun serait de 44,7 % par rapport à une dose équivalente administrée à jeun. Cette valeur est cohérente avec les résultats de l'AUC_{inf} observés dans les études conduites sur les effets de l'alimentation sur une dose unique de mirabegron. Dans l'étude pédiatrique de phase III, le mirabegron a été administré avec des repas et a été bien toléré et efficace. Les doses

recommandées sont basées sur les expositions prévues chez des patients non à jeun. Par conséquent, chez les patients pédiatriques, le mirabegron doit être pris pendant un repas à la dose recommandée.

Distribution

Comprimés

Adultes

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

Comprimés ou granulés pour suspension buvable

Population pédiatrique

Le volume de distribution du mirabegron était relativement important et augmentait proportionnellement à l'augmentation du poids corporel, conformément aux principes allométriques basés sur l'analyse pharmacocinétique de la population. L'âge, le sexe et le type de population de patients n'ont eu aucun effet sur le volume de distribution, après la prise en compte des différences potentielles de poids corporel.

Biotransformation

Le mirabegron est métabolisé par plusieurs voies impliquant une désalkylation, une oxydation, une glucuroconjugaision (directe) et une hydrolyse des groupements amides. Après administration d'une dose unique de ^{14}C -mirabegron, la molécule mère est le principal composant en circulation. Deux principaux métabolites ont été identifiés dans le plasma humain de sujets adultes ; 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'étude *in vitro*, il est peu probable que le mirabegron inhibe le métabolisme des médicaments concomitants métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 : CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2E1 car le mirabegron n'a pas inhibé l'activité de ces enzymes aux concentrations cliniquement pertinentes. Le mirabegron n'est pas un inducteur du CYP1A2 ou du 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 des volontaires sains adultes 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 minimum 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 adultes qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2D6.

Élimination

Comprimés

Adultes

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 % environ 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 adultes, 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.

Comprimés ou granulés pour suspension buvable

Population pédiatrique

Les données sur la clairance du mirabegron permettaient d'estimer une augmentation proportionnelle à l'augmentation du poids corporel des patients, conformément aux principes allométriques basés sur l'analyse pharmacocinétique de la population. La clairance apparente était significativement modifiée par la dose, la formulation et les effets des aliments sur la biodisponibilité relative. Les valeurs de clairance apparente étaient très variables, mais généralement similaires entre les enfants et les adolescents, malgré des différences de poids corporel, du fait de ces effets sur la biodisponibilité.

Âge

Comprimés

Adultes

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).

Comprimés ou granulés pour suspension buvable

Population pédiatrique

Chez les patients âgés de 3 ans à moins de 18 ans, les estimations ne montrent pas que l'âge a un effet sur les principaux paramètres pharmacocinétiques du mirabegron, après la prise en compte des différences de poids corporel. Les modèles incluant l'âge n'ont pas conduit à des améliorations significatives du modèle pharmacocinétique de la population pédiatrique, ce qui indique que l'inclusion du poids corporel était suffisante pour corriger les différences dans les paramètres pharmacocinétiques du mirabegron dues à l'âge.

Sexe

Comprimés

Adultes

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

de poids corporel et de biodisponibilité.

Comprimés ou granulés pour suspension buvable

Population pédiatrique

Le sexe n'a pas d'effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques du mirabegron dans la population pédiatrique âgée de 3 ans à moins de 18 ans.

Appartenance ethnique

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

Insuffisance rénale

Après administration d'une dose unique de 100 mg de mirabegron chez des volontaires adultes 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 du mirabegron sont augmentées respectivement de 6 % et 31 % par rapport aux volontaires adultes ayant une fonction rénale normale. Chez des volontaires adultes 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 adultes 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'IRT (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²) ou chez les patients sous hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Après administration d'une dose unique de 100 mg de mirabegron chez des volontaires adultes présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC du mirabegron sont augmentées respectivement de 9 % et 19 % par rapport aux volontaires adultes ayant une fonction hépatique normale. Chez des volontaires adultes 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 %. Le mirabegron n'a pas été étudié 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 enzymes hépatiques et des modifications des hépatocytes (nécrose et diminution des particules de glycogène) ont été observées chez le rat, et des concentrations plasmatiques réduites de leptine ont été constatées. 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 cancérogène *in vivo*.

Le mirabegron n'a pas eu d'effet perceptible sur les concentrations d'hormones gonadotropes ou d'hormones sexuelles stéroïdiennes. De plus, 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 étaient 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 les lapin à des expositions systémiques 14 fois supérieures à celles observées à la DMHR, alors que chez le rat, des effets réversibles sur l'ossification ont été notés (côtes ondulées, ossification retardée, diminution du nombre de sternèbres, de métacarpes ou de métatarses ossifiés) à des expositions systémiques 22 fois plus élevées que celle observée 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.

Le profil de tolérance global observé chez les jeunes rats était comparable à celui des animaux adultes. Les jeunes rats ayant reçu du mirabegron par voie orale pendant 13 semaines ont présenté une élévation des taux d'enzymes hépatiques avec une augmentation du poids du foie sans signes histopathologiques suite à des expositions systémiques environ 12 fois supérieures à l'exposition systémique humaine prévue chez les enfants. Les études de tolérance à doses répétées réalisées chez de jeunes rats n'ont pas mis en évidence d'effet sur le développement physique ou la maturation sexuelle. L'administration de mirabegron du sevrage à la maturation sexuelle n'a pas eu d'effet sur la capacité d'accouplement, sur la fertilité ou sur le développement embryofœtal. L'administration de mirabegron a augmenté la lipolyse et la consommation de nourriture et diminué la prise de poids corporel chez les jeunes rats.

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 l'administration de la dose (voir rubrique 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polystyrène sulfonate de sodium
Acide chlorhydrique dilué
Gomme de xanthane
Hypromellose
Mannitol (E421)
Stéarate de magnésium
Acésulfame potassique
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)
Parahydroxybenzoate d'éthyle (E214)
Siméticone
Silice colloïdale hydratée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Après reconstitution

Conserver la suspension à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximale de 28 jours à compter de la date de préparation de la suspension.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver le flacon dans le sachet fermé pour le protéger de l'humidité jusqu'au moment de la reconstitution.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Il existe deux présentations de Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée, et les deux présentations comportent plusieurs composants à utiliser pour la reconstitution. Une présentation contient :

- Dans la boîte : sachet, seringue pour administration orale de 5 mL, adaptateur et notice
- Dans le sachet : gobelet doseur, flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) ambré de 118 mL, avec bouchon à vis en polypropylène (PP) et sachet dessicant

L'autre présentation contient :

- Dans la boîte : sachet, seringue pour administration orale de 5 mL, adaptateur et notice
- Dans le sachet : flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) ambré de 118 mL, avec bouchon à vis en polypropylène (PP) et sachet dessicant

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le gobelet doseur est gradué tous les 10 mL (max 60 mL) et la seringue pour administration orale est graduée tous les 0,1 mL et 0,5 mL (max 5 mL).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Conserver la seringue pour administration orale et l'adaptateur dans un endroit propre et sec, à l'abri du soleil et de la chaleur.

Le gobelet doseur (si fourni) doit être utilisé pour reconstituer les granulés avant l'administration (voir les instructions de reconstitution ci-dessous). Après reconstitution avec 100 mL d'eau, la suspension buvable obtenue est de couleur jaune brunâtre clair.

Une fois les granulés reconstitués, bien agiter le flacon pendant 1 minute avant chaque utilisation. La seringue pour administration orale fournie avec Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée doit être utilisée avec l'adaptateur pour mesurer et administrer la dose exacte.

Instructions à suivre pour la reconstitution

1. Ouvrir la boîte et sortir le sachet, la seringue et l'adaptateur. Laisser le flacon dans le sachet fermé jusqu'au moment de la reconstitution.
2. Au moment de réaliser la reconstitution, ouvrir le sachet et sortir le flacon et le gobelet doseur.
3. Jeter le sachet vide et le sachet dessicant. Ne pas ingérer le sachet dessicant.
4. Tapoter le haut du flacon fermé afin d'en détacher les granulés.
5. Poser le flacon sur une surface plane et enlever le bouchon.
6. Mesurer 100 mL d'eau, verser cette eau dans le flacon. Si un gobelet doseur est fourni, utiliser le gobelet pour mesurer 50 mL d'eau une première fois, et verser l'eau dans le flacon. Mesurer une deuxième fois 50 mL d'eau avec le gobelet et verser l'eau dans le flacon.
7. Revisser le bouchon sur le flacon. Agiter immédiatement et vigoureusement le flacon pendant 1 minute, avant de le laisser reposer pendant 10 à 30 minutes. De nouveau, agiter vigoureusement le flacon pendant 1 minute.
8. Calculer 28 jours à compter de la date de la reconstitution et noter la date sur l'étiquette du flacon.
9. Poser le flacon sur une surface plane et enlever le bouchon.
10. Enfoncer fermement l'adaptateur dans le col du flacon.
11. Vérifier que le haut de l'adaptateur arrive au même niveau que le haut du goulot du flacon. L'adaptateur doit rester dans le goulot du flacon jusqu'à la fin de la durée de conservation de 28 jours.
12. Revisser le bouchon sur le flacon.

Nettoyage de la seringue pour administration orale

Après utilisation, nettoyer la seringue pour administration orale à l'eau chaude.

La seringue pour administration orale peut être utilisée pendant toute la période de conservation de 28 jours après l'ouverture initiale du flacon (voir rubrique 6.3).

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Éliminer le médicament restant 28 jours après la reconstitution.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/809/019

EU/1/12/809/020

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 décembre 2012

Date de dernier renouvellement : 18 septembre 2017

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

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

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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 EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance 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 réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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. NUMÉRO(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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**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 EXTÉRIEUR**ÉTUI DES PLAQUETTES THERMOFORMÉES****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**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 OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée
mirabegron

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

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée
mirabegron

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

Astellas Pharma Europe B.V.

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Betmiga 8 mg/mL granulés pour suspension buvable à libération prolongée
mirabégon

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

Un flacon contient 830 mg de mirabégon.

Après reconstitution, un flacon contient 105 mL de suspension buvable. Chaque mL de suspension buvable contient 8 mg de mirabégon.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient (E214) et (E218).

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable à libération prolongée.

1 flacon contient 8,3 g de granulés.

1 flacon et un gobelet doseur dans un sachet, seringue pour administration orale de 5 mL, 1 adaptateur 105 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Par voie orale après reconstitution avec 100 mL d'eau.

Agiter vigoureusement pendant 1 minute avant chaque utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Ne pas ingérer le sachet dessicant.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

Conserver la suspension à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximale de 28 jours après reconstitution. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans le sachet fermé pour le protéger de l'humidité jusqu'au moment de la reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter le médicament restant après 28 jours.

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

EU/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

betmiga 8 mg/mL

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 INTÉRIEUR**SACHET****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée
mirabégon

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**3. LISTE DES EXCIPIENTS****4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Granulés pour suspension buvable à libération prolongée.

1 flacon
105 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Ne pas ouvrir le sachet dessicant ni ingérer son contenu.

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans le sachet non ouvert jusqu'au moment de la reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

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**FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Betmiga 8 mg/mL granulés pour suspension buvable à libération prolongée
mirabegron

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

Un flacon contient 830 mg de mirabegron.

Après reconstitution, un flacon contient 105 mL de suspension buvable. Chaque mL de suspension buvable contient 8 mg de mirabegron.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du para-hydroxybenzoate d'éthyle (E214) et du para-hydroxybenzoate de méthyle (E218).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable à libération prolongée.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Par voie orale après reconstitution avec 100 mL d'eau.

Bien agiter pendant 1 minute avant chaque utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTEION**

EXP

Conserver la suspension à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximale de 28 jours après reconstitution. Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Éliminer après : _____

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans le sachet fermé pour le protéger de l'humidité jusqu'au moment de la reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter le médicament restant après 28 jours.

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

EU/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**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 de l'utilisateur

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

Veuillez 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 musculaire de la vessie (appelé agoniste des récepteurs bêta-3-adrénergiques), qui diminue l'hyperactivité vésicale et traite les symptômes associés, et réduit l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

Betmiga est utilisé pour :

- traiter les symptômes d'une maladie appelée hyperactivité vésicale chez l'adulte. Ces symptômes incluent : 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 »).
- traiter une maladie appelée hyperactivité détrusorienne neurogène chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans. L'hyperactivité détrusorienne neurogène est une affection dans laquelle des contractions involontaires de la vessie surviennent à cause d'une maladie congénitale ou de lésions des nerfs qui contrôlent la vessie. Si elle n'est pas traitée, l'hyperactivité détrusorienne neurogène peut endommager votre vessie et/ou vos reins. Betmiga est utilisé pour augmenter la quantité d'urine que votre vessie peut contenir et pour réduire les fuites urinaires.

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 ou de l'hyperactivité détrusorienne neurogène, 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 procaïnamide, 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.

Betmiga 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 ce médicament.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans pour le traitement de l'hyperactivité vésicale, car la sécurité et l'efficacité de Betmiga n'ont pas été établies dans cette population.

Betmiga ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans pour traiter l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

Autres médicaments et Betmiga

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre 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 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 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 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.

Utilisation chez les adultes présentant une hyperactivité vésicale

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.

Utilisation chez les enfants et les adolescents (âgés de 3 ans à moins de 18 ans) présentant une hyperactivité détrusorienne neurogène

Prenez ce médicament 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 doit être pris pendant des repas. Votre médecin vous indiquera quelle dose vous/votre enfant devez/doit prendre. Votre médecin calculera la dose exacte en fonction du poids corporel du patient. Vous devez suivre attentivement ses instructions.

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 12 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 ou d'hyperactivité détrusorienne neurogène.

N'arrêtez pas de prendre Betmiga sans en parler d'abord à votre médecin, car vos symptômes d'hyperactivité vésicale ou d'hyperactivité détrusorienne neurogène 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. Quels sont les 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 :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Infections des structures qui transportent l'urine (infections des voies urinaires)
- Mauvaise tête
- Sensation vertigineuse
- Augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie)
- Etat nauséux (nausées)
- Constipation
- Diarrhée

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Infection vaginale
- Infection de la vessie (cystite)
- Battements de cœur perceptibles (palpitations)
- Problèmes du rythme cardiaque (fibrillation atriale)
- Indigestion (dyspepsie)
- Infection de l'estomac (gastrite)
- Démangeaisons, rash, ou éruptions cutanées (urticaire, rash, éruption maculeuse, éruption papuleuse, prurit)
- 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)

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

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

- 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 (angicédème)
- Incapacité à vider entièrement la vessie (rétention urinaire)

Très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- Hypertension artérielle sévère (crise hypertensive)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée 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 ou la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite 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).

Comment se présente 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.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
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

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

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

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

Eesti
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Lietuva
Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: + 370 37 408 681

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

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
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 371 67 619365

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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

Notice : information de l'utilisateur

Betmiga 8 mg/mL granulés pour suspension buvable à libération prolongée mirabegron

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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 quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de 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 quels cas est-il utilisé

Betmiga contient la substance active mirabegron. C'est un relaxant musculaire de la vessie (appelé agoniste des récepteurs bêta-3-adrénergiques) qui diminue l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

Betmiga est utilisé chez l'enfant âgé de 3 ans à moins de 18 ans pour traiter une maladie appelée hyperactivité détrusorienne neurogène. L'hyperactivité détrusorienne neurogène est une affection dans laquelle des contractions involontaires de la vessie surviennent à cause d'une maladie congénitale ou de lésions des nerfs qui contrôlent la vessie. Si elle n'est pas traitée, l'hyperactivité détrusorienne neurogène peut endommager la vessie et/ou vos reins. Betmiga est utilisé pour augmenter la quantité d'urine que votre vessie peut contenir et pour réduire les fuites urinaires.

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 traiter l'hyperactivité détrusorienne neurogène, tels que des médicaments anticholinergiques.
- 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 kôtoconazole (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 procaïnamide, 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.

Betmiga peut augmenter votre pression artérielle ou aggraver votre hypertension artérielle si vous avez des antécédents d'hypertension artérielle. Le contrôle de votre pression artérielle par votre médecin est recommandé pendant que vous prenez ce médicament.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans pour le traitement de l'hyperactivité vésicale car la sécurité et l'efficacité de Betmiga n'ont pas été établies dans cette tranche d'âge.

Betmiga ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans pour traiter l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

Autres médicaments et Betmiga

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre 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 de l'étecateïne 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 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 des véhicules ou à utiliser des machines.

Betmiga contient du parahydroxy-benzoate d'éthyle (E214), du parahydroxy-benzoate de méthyle (E218) et du sodium

Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 10 mL de suspension buvable, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Betmiga

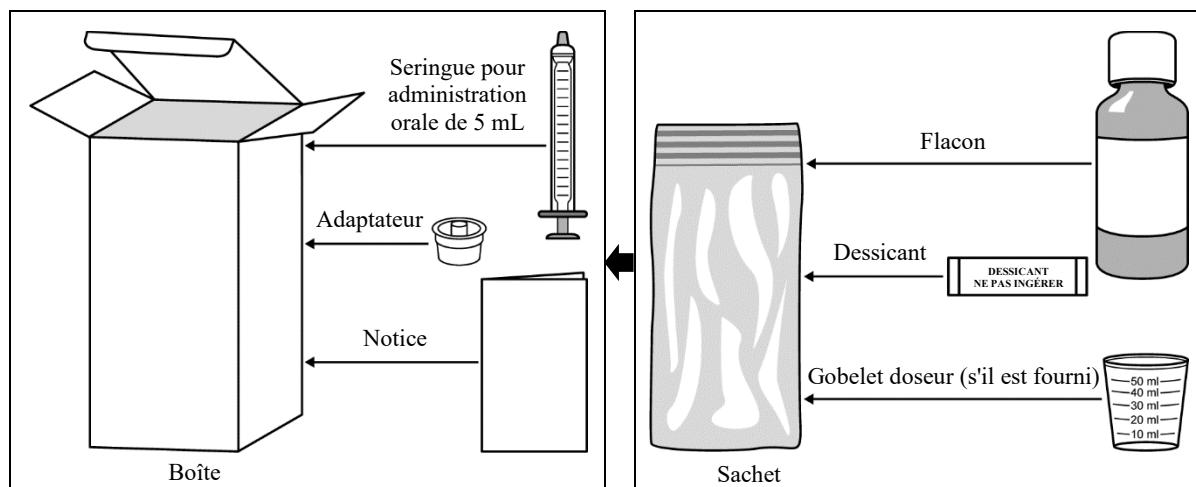
Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Prenez ce médicament par voie orale une fois par jour. Betmiga doit être pris pendant un repas. Votre médecin vous indiquera quelle dose vous/votre enfant devez/doit prendre. Votre médecin calculera la dose exacte pour le patient concerné en fonction de son poids corporel. Vous devez suivre attentivement ses instructions.

Comment prendre Betmiga avec une seringue pour administration orale

La reconstitution doit être réalisée par un pharmacien, sauf dans les cas où cela n'est pas possible. Si le pharmacien n'est pas en mesure de réaliser la reconstitution, utilisez le gobelet doseur fourni pour mesurer le volume d'eau servant à la reconstitution.

Utilisez la seringue pour administration orale et l'adaptateur fournis avec Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée pour mesurer la dose exacte. Si vous avez besoin de prendre une dose supérieure à 5 mL par jour, vous devrez utiliser deux fois la seringue pour administration orale pour administrer la dose totale. Les différents éléments contenus dans l'emballage sont représentés ci-dessous :



Remarque : le gobelet doseur (s'il est fourni), le flacon et le sachet dessicant sont emballés dans le sachet. Le sachet est placé dans la boîte, avec la seringue pour administration orale, l'adaptateur et la notice.

Préparation de la première utilisation d'un flacon de Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée (avec gobelet doseur)

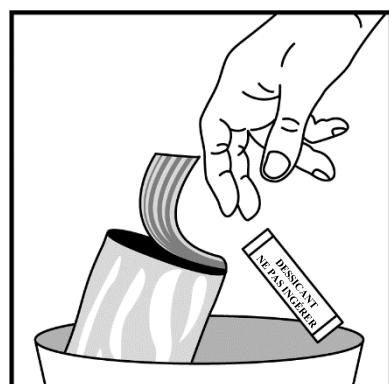
Remarque : si un pharmacien a déjà réalisé la reconstitution, veuillez ne pas tenir compte de la section

ci-dessous et passer directement à la section suivante (Avant chaque administration orale).

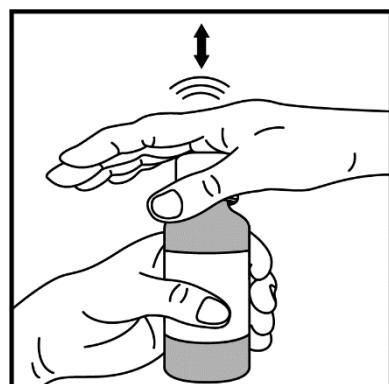
- Ouvrez la boîte et sortez le sachet, la seringue et l'adaptateur.
• Laissez le flacon dans le sachet fermé jusqu'au moment de la reconstitution.
• Ouvrez le sachet et retirez le flacon et le gobelet doseur.



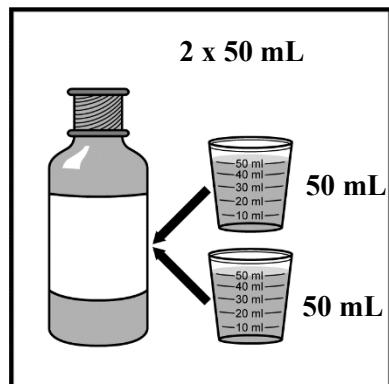
- Jetez le sachet vide et le sachet dessicant. Vous ne devez pas ingérer le sachet dessicant.



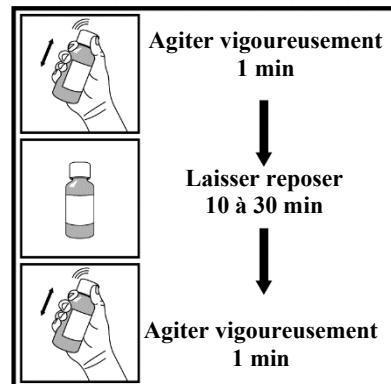
- Tapotez le haut du flacon fermé afin d'en détacher les granulés.
• Posez le flacon sur une surface plane et enlevez le bouchon.



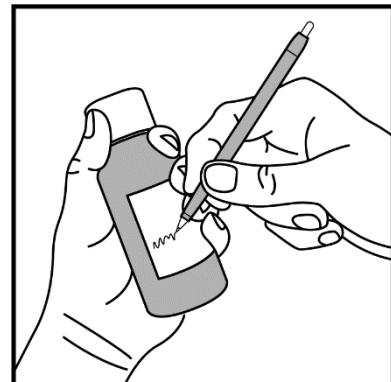
- Utilisez le gobelet doseur pour mesurer 50 mL d'eau ; versez l'eau dans le flacon.
• Utilisez de nouveau le gobelet pour mesurer une deuxième fois 50 mL d'eau et versez l'eau dans le flacon, de façon à ajouter au total 100 mL d'eau.



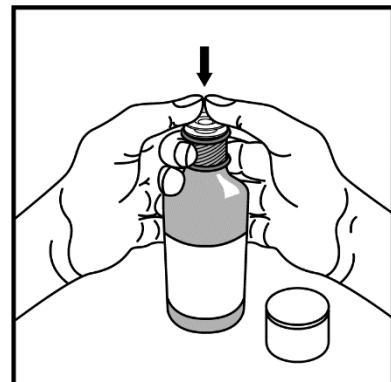
5. • Revissez le bouchon sur le flacon.
 • Agitez immédiatement et vigoureusement le flacon pendant 1 minute, et laissez -le reposer pendant 10 à 30 minutes.
 • De nouveau, agitez vigoureusement le flacon pendant 1 minute.



6. • Calculez 28 jours à compter de la date de la reconstitution et notez la date sur l'étiquette du flacon.



7. • Posez le flacon sur une surface plane et enlevez le bouchon.
 • Enfoncez fermement l'adaptateur dans le goulot du flacon.
 • Vérifiez que le haut de l'adaptateur arrive au même niveau que le haut du goulot du flacon. L'adaptateur doit rester dans le goulot du flacon jusqu'à la fin de la durée de conservation de 28 jours.
 • Revissez le bouchon sur le flacon.



Avant chaque administration orale

Remarque : agitez vigoureusement le flacon pendant 1 minute chaque jour pour vous assurer que les granulés restent en suspension.

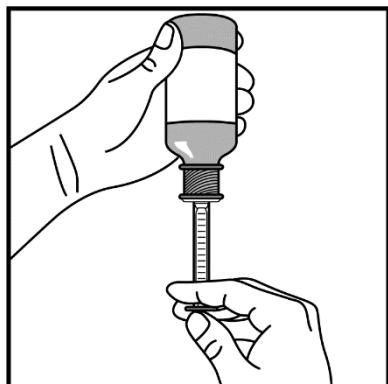
1. • Agitez vigoureusement le flacon pendant 1 minute.
 • Laissez-le reposer jusqu'à ce que la mousse à la surface de la suspension ait disparu (environ 1 à 2 minutes).



- Retirez le bouchon du flacon.
- Introduisez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans l'ouverture centrale de l'adaptateur situé dans le flacon jusqu'à ce qu'elle soit bien maintenue.
- Ne retirez pas le piston de la seringue.

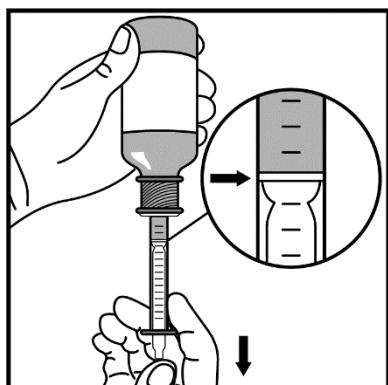


- Retournez soigneusement le flacon et la seringue.

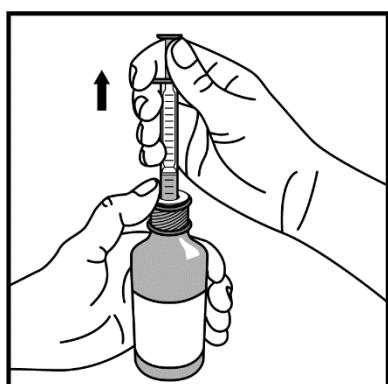


- Tirez lentement sur le piston de la seringue de façon à prélever le volume prescrit par votre médecin du flacon retourné. Le médicament doit être pris dans l'heure qui suit son transfert dans la seringue.
- Si votre médecin a prescrit plus de 5 mL, vous devrez utiliser deux fois la seringue.

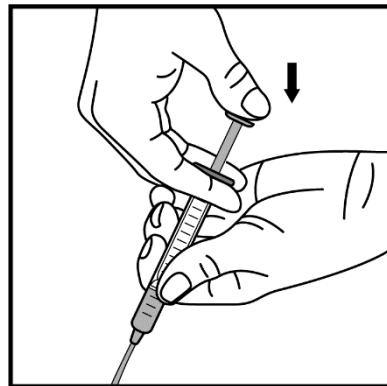
Par exemple, si la dose est de 8 mL, prélevez d'abord 5 mL et administrez le médicament ; retirez ensuite 3 mL et administrez le médicament.



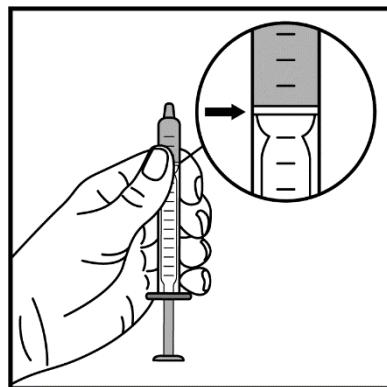
- Laissez la seringue en place et retournez le flacon pour le remettre à l'endroit, en veillant à ce que le piston de la seringue ne bouge pas.
- Retirez lentement la seringue de l'adaptateur.
- Une fois le prélèvement terminé, revissez le bouchon sur le flacon.



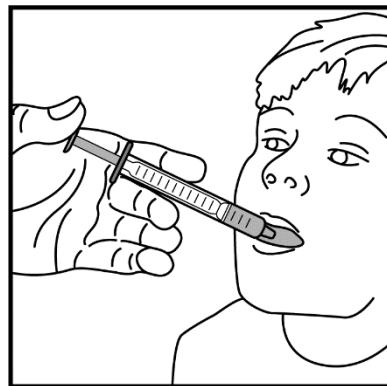
6. • Jetez l'excédent si vous avez accidentellement prélevé une trop grande quantité de médicament.



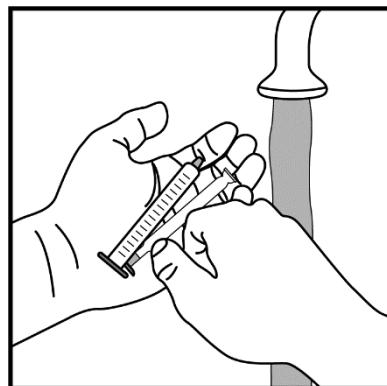
7. • Vérifiez que la seringue contient le volume exact.



8. • Placez la seringue dans la bouche et poussez lentement sur le piston vers le bas pour administrer le médicament.



9. • Démontez la seringue et rincez-la à l'eau chaude.
• Laissez-la sécher avant de la réutiliser.



Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

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

Si vous avez pris trop de Betmiga, ou si une autre personne a accidentellement pris Betmiga, consultez immédiatement votre médecin, un 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, sauf si plus de 12 heures se sont écoulées depuis l'omission de prise. Si plus de 12 heures se sont écoulées, sautez la dose manquée et continuez à prendre votre médicament à l'heure habituelle.

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

Si vous arrêtez de prendre Betmiga

N'arrêtez pas précocement votre traitement par Betmiga si vous ne voyez pas un effet immédiat. Il faudra peut-être attendre un peu que votre vessie s'adapte. Vous devez continuer à prendre votre médicament. N'arrêtez pas de prendre le médicament si votre problème de vessie s'améliore. L'arrêt du traitement pourrait entraîner la réapparition des symptômes d'hyperactivité détrusorienne neurogène.

N'arrêtez pas de prendre Betmiga sans en parler d'abord à votre médecin, car l'hyperactivité détrusorienne neurogène pourrait revenir.

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

4. Quels sont les 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 **s'il se produit chez vous, vous devez arrêter immédiatement de prendre le médicament et consulter un médecin en urgence.**

Si vous avez des maux de tête, en particulier s'ils sont soudains, de type migraine (pulsatiles), parlez-en à votre médecin. Ils peuvent être le signe d'une augmentation importante de la pression artérielle.

Autres effets indésirables :

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- Infection des structures qui transportent l'urine (infection des voies urinaires)
- Maux de tête
- Sensations vertigineuses
- Augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie)
- Etat nauséux (nausées)
- Constipation
- Diarrhée

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 100)

- Infection vaginale
- Infection de la vessie (cystite)
- Battements de cœur perceptibles (palpitations)
- Problèmes du rythme cardiaque (fibrillation atriale)
- Indigestion (dyspepsie)

- Infection de l'estomac (gastrite)
- Démangeaisons, rash ou éruptions cutanées (urticaire, rash, rash maculeux, rash papuleux, prurit)
- Gonflement des articulations
- Démangeaisons de la vulve ou du vagin (prurit vulvo-vaginal)
- Augmentation de la pression artérielle
- Augmentation des enzymes hépatiques (GGT, ASAT et ALAT)

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- Gonflement de la paupière (œdème palpébral)
- Gonflement des lèvres (œdème labial)
- Inflammation des petits vaisseaux sanguins, essentiellement au niveau de la peau (vascularite leucocytoclasique)
- Petites taches rouges sur la peau (purpura)
- Gonflement des couches profondes de la peau provoqué par une accumulation de liquide, pouvant affecter toutes les parties du corps comme le visage, la langue ou la gorge, et entraîner des difficultés à respirer (angicœdème)
- Incapacité à vider entièrement la vessie (rétenzione urinaire)

Très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000)

- Hypertension artérielle sévère (crise hypertensive)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Insomnie
- Confusion

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

Tenez 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, le sachet ou le flacon après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Conserver le flacon dans le sachet fermé pour le protéger de l'humidité jusqu'au moment de la reconstitution.

Conservez la seringue pour administration orale dans un endroit propre et sec, à l'abri du soleil et de la chaleur.

Conservez la suspension à une température ne dépassant pas 25 °C pendant une durée maximale de 28 jours à compter de la date de préparation de la suspension. Ne la mettez pas au réfrigérateur. Ne la congelez pas. Jetez le médicament restant 28 jours après la reconstitution.

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. Un flacon de granulés pour suspension buvable à libération prolongée contient 830 mg de mirabegron. Après reconstitution, un flacon contient 105 mL de suspension buvable. Chaque mL de suspension buvable contient 8 mg de mirabegron.
- Les autres composants sont : parahydroxybenzoate de méthyle (E218) ; parahydroxybenzoate d'éthyle (E214) ; polystyrène sulfonate de sodium ; acide chlorhydrique, dilué ; gomme de xanthane ; hypromellose ; mannitol (E421) ; stéarate de magnésium ; acésulfame potassique ; siméticone ; silice colloïdale hydratée. Voir rubrique 2 « Betmiga contient du parahydroxybenzoate d'éthyle (E214), du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du sodium ».

Comment se présente Betmiga et contenu de l'emballage extérieur

Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée sont des granulés de couleur blanc jaunâtre. Après reconstitution, la suspension buvable obtenue est de couleur jaune brunâtre clair.

Il existe deux présentations de Betmiga granulés pour suspension buvable à libération prolongée, et les deux présentations comportent plusieurs composants à utiliser pour la reconstitution. Une présentation contient :

- Dans la boîte : sachet, seringue pour administration orale de 5 mL, adaptateur et notice
- Dans le sachet : gobelet doseur, flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) ambré de 118 mL, avec bouchon à vis en polypropylène (PP) et dessicant

L'autre présentation contient :

- Dans la boîte : sachet, seringue pour administration orale de 5 mL, adaptateur et notice
- Dans le sachet : flacon en polyéthylène téréphtalate (PET) ambré de 118 mL, avec bouchon à vis en polypropylène (PP) et dessicant

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
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 d.o.o.
Tel: + 370 37 408 681

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

Česká republika
Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

Danmark
Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

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

Eesti
Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

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

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
Sími: + 354 535 7000

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

Κύπρος
Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

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

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

Malta
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

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

Norge
Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

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

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

Portugal
Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401300

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

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 371 67 619365

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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