

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mirabegron EG 50 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de mirabégon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Mirabegron EG 50 mg comprimés

Comprimé pelliculé de couleur jaune clair, oblong, biconvexe, d'environ 6 × 13 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes (y compris patients âgés)

La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour.

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

Le mirabégon n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m² ou patients sous hémodialyse) ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces populations (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Le tableau suivant fournit les doses quotidiennes de mirabégon recommandées chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en l'absence ou en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Tableau 1 : Doses quotidiennes recommandées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique en l'absence et en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A

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

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

(1) Légère : DFG de 60 à 89 mL/min/1,73 m² ; Modérée : DFG de 30 à 59 mL/min/1,73 m² ; Sévère : DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m².

(2) Légère : classe A de Child-Pugh ; Modérée : classe B de Child-Pugh.

(3) Inhibiteurs puissants du CYP3A : voir rubrique 4.5

Il convient de conseiller aux patients traités avec la dose de 25 mg d'utiliser d'autres médicaments contenant du mirabégron 25 mg disponibles sur le marché. Le comprimé de 50 mg n'est pas destiné à être fractionné pour obtenir la dose de 25 mg.

Sexe

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du mirabégron chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le comprimé doit être pris avec des liquides, avalé entier et ne doit pas être croqué, fractionné ou écrasé, car cela pourrait altérer ses caractéristiques. Mirabégron EG peut être pris pendant ou en dehors des 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

Le mirabégron n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m² ou patients sous hémodialyse) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ; une réduction de la posologie à 25 mg est recommandée dans cette population sur la base d'une étude de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

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

Hypertension artérielle

Le mirabégron peut augmenter la pression artérielle. Il convient de mesurer la pression artérielle au début du traitement puis régulièrement au cours du traitement par mirabégron, 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 \geq 160 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique \geq 100 mm Hg).

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

Le mirabégron, administré 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 ceux traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT n'étaient pas inclus dans ces études cliniques, les effets du mirabégron chez ces patients ne sont pas connus. La prudence est de rigueur lorsque le mirabégron est administré chez ces patients.

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

Une rétention urinaire a été observée après commercialisation chez des patients prenant du mirabégron, notamment chez ceux présentant une obstruction sous-vésicale (OSV) et chez ceux prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement d'une HAV. Une étude clinique contrôlée de sécurité chez des patients ayant une OSV n'a pas démontré une rétention urinaire augmentée chez les patients traités par mirabégron ; cependant, le mirabégron doit être administré avec précaution chez les patients présentant une OSV significative sur le plan clinique. Ce médicament 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 mirabégron est transporté et métabolisé par plusieurs voies. Le mirabégron est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4, du CYP2D6, de la butyrylcholinestérase, des uridine-diphospho-glucuronosyltransférases (UGT), du transporteur d'efflux glycoprotéine P (P-gp) et des transporteurs d'influx de cations organiques (OCT) OCT1, OCT2 et OCT3. Les études du mirabégron réalisées avec des microsomes hépatiques humains et des enzymes du CYP humain recombinantes ont montré que le mirabégron est un inhibiteur modéré et temps-dépendant du CYP2D6 et qu'il est un inhibiteur faible du CYP3A. A des concentrations élevées, le transport des médicaments par la P-gp a été inhibé par le mirabégron.

Données *in vivo*

Interactions médicamenteuses

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

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

Effets des inhibiteurs enzymatiques

L'exposition au mirabégron (ASC) a augmenté du facteur 1,8 en présence de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A/P-gp, chez des volontaires sains. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque le mirabégron est associé à des inhibiteurs du CYP3A et/ou de la P-gp. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFG de 30 à 89 mL/min/1,73 m²) ou présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A concomitants, tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir et la clarithromycine, la dose recommandée est de 25 mg une fois par jour, pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2).

Le mirabégron n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant 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 mirabégron. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque le mirabégron 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 mirabégron (voir rubrique 5.2). Une interaction du mirabégron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas anticipée et n'a pas été étudiée. Aucune adaptation de la posologie du mirabégron n'est nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6.

Effets du mirabégron sur les substrats du CYP2D6

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

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

Effets du mirabégron sur les transporteurs

Le mirabégron est un inhibiteur faible de la P-gp. Le mirabégron a augmenté la C_{max} et l'ASC de la digoxine, un substrat de la P-gp, respectivement de 29 % et 27 % chez les volontaires sains. En cas d'instauration d'un traitement par le mirabégron en association à 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 mirabégron doit être pris en considération lorsque ce médicament est associé à des substrats sensibles de la P-gp, comme le dabigatran.

Autres interactions

Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée lorsque le mirabégron était administré en association avec de la solifénacine, de la tamsulosine, de la warfarine, de la metformine ou des contraceptifs oraux combinés contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel, tous administrés à des doses thérapeutiques. Aucune adaptation de la posologie n'est recommandée.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du mirabégron chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement

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

Mirabégron EG 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 du mirabégron (voir rubrique 5.3). L'effet du mirabégron sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La tolérance du mirabégron a été évaluée chez 8 433 patients souffrant d'une hyperactivité vésicale (HAV), dont 5 648 patients ayant reçu au moins une dose de mirabégron dans le programme clinique de phases II/III et 622 patients ayant reçu le mirabégron pendant au moins un an (365 jours). Dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées par 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 était légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par mirabégron 50 mg au cours des trois études de phase III en double aveugle contrôlées par placebo de 12 semaines étaient une tachycardie et des infections urinaires. La fréquence des tachycardies a été de 1,2 % chez les

patients recevant mirabégron 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1 % des patients traités par mirabégron 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9 % chez les patients recevant mirabégron 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par mirabégron 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 par comparateur actif (antimuscarinique) d'une durée de 1 an (étude à long terme) ont été similaires à ceux observés dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées par placebo de 12 semaines.

Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec le mirabégron dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées par 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 estimée 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 estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection urinaire	Infection vaginale Cystite			
Affections psychiatriques					Insomnie* Etat confusionnel*
Affections du système nerveux	Céphalée* Sensation vertigineuse*				
Affections oculaires			Œdème palpébral		
Affections cardiaques	Tachycardie	Palpitations Fibrillation auriculaire			
Affections vasculaires				Crise hypertensive*	
Affections gastro-intestinales	Nausées* Constipation* Diarrhée*	Dyspepsie Gastrite	Œdème labial		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire Rash Rash maculeux Rash papuleux Prurit	Vascularite leucocytoclasique Purpura Angioedème*		
Affections		Œdème			

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
musculosquelettiques et systémiques		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 artérielle Augmentation des GGT Augmentation des ASAT Augmentation des ALAT			

*observé après commercialisation

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance ☐ : Site internet ☐ : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail ☐ : adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé ☐ – site internet ☐ : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : urologiques, antispasmodiques urinaires, code ATC : G04BD12.

Mécanisme d'action

Le mirabégron est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs bêta 3-adrénergiques. Le mirabégron a induit le relâchement du détrusor chez le rat et dans le tissu humain isolé, a augmenté les concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans le tissu vésical de rat et a exercé un effet myorelaxant sur la vessie dans des modèles de fonction vésicale chez le rat. Le mirabégron 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 mirabégron a diminué la fréquence des mictions dans un modèle chez le singe. Ces résultats indiquent que le mirabégron améliore la fonction de remplissage vésical en stimulant les récepteurs bêta 3-adrénergiques de la vessie.

Lorsque l'urine s'accumule dans la vessie pendant la phase de remplissage, la stimulation du système nerveux sympathique prédomine. La noradrénaline est libérée par les terminaisons nerveuses, ce qui entraîne essentiellement l'activation des récepteurs bêta 3-adrénergiques dans le muscle vésical et donc la relaxation du détrusor. Pendant la phase mictionnelle, la vessie est contrôlée essentiellement par le système nerveux parasympathique. L'acétylcholine, libérée par les terminaisons nerveuses pelviennes, stimule les récepteurs cholinergiques M2 et M3, ce qui induit la contraction de la vessie. L'activation de la voie M2 inhibe également l'augmentation de l'AMPC induite par les récepteurs bêta 3-adrénergiques. Par conséquent, la stimulation de ces récepteurs ne devrait pas interférer avec le processus mictionnel. Cela a été confirmé chez des rats présentant une obstruction partielle de l'urètre, chez lesquels le mirabégron 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 mirabégron, 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 a été sans danger et bien toléré. Les effets du mirabégron 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 mirabégron 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 type) 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) et 30,77 mL (10,598) pour les groupes placebo, mirabégron 50 mg et mirabégron 100 mg.

Effet sur l'intervalle QT

Le mirabégron 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 mirabégron 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 mirabégron 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 du mirabégron aux doses de 50 mg et 100 mg, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a dépassé 10 ms à aucune échéance pour la plus grande différence moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au placebo à un temps d'évaluation donné. Chez les femmes recevant du mirabégron 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 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 5,72 ms). Chez les hommes, la différence a été de 2,89 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 4,90 ms). A la dose de 200 mg de mirabégron, l'intervalle QTcI n'a dépassé 10 ms à aucune échéance chez les hommes, tandis que chez les femmes, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a pas dépassé 10 ms 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 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 13,44 ms). Les résultats pour les intervalles QTcF et QTcIf ont concordé avec ceux observés pour le QTcI.

Dans cette étude TQT, le mirabégron 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 varié entre 6,7 bpm avec le mirabégron 50 mg et 17,3 bpm avec le mirabégron 200 mg.

Effets sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez les patients présentant une HAV
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 par placebo, recevant mirabégron 50 mg une fois par jour, 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) a été observée. Les modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sont réversibles à l'arrêt du traitement.

Effet sur la pression intraoculaire (PIO)

Chez les volontaires sains, le mirabégron 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 mirabégron sur la PIO à l'aide d'un tonomètre à aplplanation de Goldmann chez 310 volontaires sains, la dose de mirabégron 100 mg a démontré une non-infériorité par rapport au placebo pour le critère d'évaluation principal, à savoir la différence entre les traitements en termes de changement moyen de la PIO moyenne des sujets mesurée entre l'état initial et le jour 56 ; la limite supérieure de l'IC bilatéral à 95 % de la différence inter-traitements entre le mirabégron 100 mg et le placebo a été de 0,3 mm Hg.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du mirabégron a été évaluée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale caractérisée par des symptômes d'impériosité urinaire et de pollakiurie, avec ou sans incontinence, dans trois études de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées par 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 de l'étude 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 comparateur 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 mirabégron a induit des améliorations

significatives, statistiquement supérieures par rapport au placebo, pour les deux co-critères principaux et pour les critères secondaires (voir tableaux 2 et 3).

Tableau 2 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études combinées mesurés à la fin du traitement

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabégron 50 mg
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)		
n	878	862
Valeur initiale moyenne	2,73	2,71
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,10	-1,49
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC à 95 %)	--	-0,40 (-0,58 ; -0,21)
Valeur p	--	< 0,001#
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)		
n	1328	1324
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	1328	1322
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	1325	1323
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 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 urinaire de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)		

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabégron 50 mg
n	1324	1320
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 à 95 %)	--	-0,64 (-0,89 ; -0,39)
Valeur p	--	< 0,001#
Satisfaction vis-à-vis du traitement - Echelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)		
n	1195	1189
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.

* Supérieur au placebo de manière statistiquement significative au seuil de 0,05, sans ajustement pour multiplicité.

Supérieur au placebo de manière statistiquement significative au seuil de 0,05, avec ajustement pour multiplicité.

FAS : ensemble complet d'analyse (FAS, full analysis set), tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament de l'étude 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 du FAS ayant également enregistré au moins 1 épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

IC : intervalle de confiance

Tableau 3 : Co-critères principaux d'efficacité et critères secondaires d'efficacité sélectionnés pour les études 046, 047 et 074 mesurés à la fin du traitement

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 50 mg
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I) (co-critère principal)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Valeur initiale moyenne	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,72 ; -0,09)	(-0,42 ; 0,21)	--	(-0,66 ; -0,03)	--	(-0,76 ; -0,08)

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 50 mg
Valeur p	--	0,003 #	0,11	--	0,026 #	--	0,001 #
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Valeur initiale moyenne	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,90 ; -0,29)	(-0,55 ; 0,06)	--	(-0,98 ; -0,24)	--	(-0,76 ; -0,08)
Valeur p	--	< 0,001#	0,11	--	0,001 #	--	0,015 #
Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Valeur initiale moyenne	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Intervalle de confiance à 95 %	--	(6,3 ; 17,4)	(7,1 ; 18,2)	--	(4,4 ; 17,9)	--	(6,3 ; 18,6)
Valeur p	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001 #	--	< 0,001#
Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Valeur initiale moyenne	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,17 ; -0,02)	(-0,15 ; 0,01)	--	(-0,18 ; -0,04)	--	(-0,22 ; -0,06)

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 50 mg
95 %							
Valeur p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence 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 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

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 50 mg
placebo†							
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.

* Supérieur au placebo de manière statistiquement significative au seuil de 0,05, sans ajustement pour multiplicité.

Supérieur au placebo de manière statistiquement significative au seuil de 0,05, avec ajustement pour multiplicité.

‡ Non supérieur au placebo de manière statistiquement significative au seuil de 0,05, avec ajustement pour multiplicité.

FAS : ensemble complet d'analyse (FAS, full analysis set), tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament de l'étude 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 du FAS ayant également enregistré au moins 1 épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

Mirabégron 50 mg une fois par jour a été efficace à la première échéance d'évaluation après 4 semaines et l'efficacité s'est maintenue pendant toute la période de traitement de 12 semaines. Une étude à long terme randomisée, contrôlée par comparateur actif, a démontré que l'efficacité était maintenue sur une période de traitement de 1 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 par placebo, le traitement des symptômes d'hyperactivité vésicale par le mirabégron 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 ayant reçu ou non un traitement antimuscarinique antérieur pour l'HAV

L'efficacité a été démontrée chez les patients ayant reçu ou non un traitement antimuscarinique antérieur pour l'HAV. De plus, le mirabégron a été efficace chez les patients qui avaient arrêté le traitement antimuscarinique antérieur pour l'HAV en raison d'un effet insuffisant (voir tableau 4).

Tableau 4 : Co-critères principaux d'efficacité chez les patients ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur pour l'HAV

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)		Etude 046		
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP
Patients ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur pour l'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
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)

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)		Etude 046		
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP
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 ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur pour l'HAV 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, l'interaction sous-groupe/traitement pour les études combinées, et ajustée pour la valeur initiale, le sexe, la région géographique, le sous-groupe et l'interaction sous-groupe/traitement pour l'étude 046.

FAS : ensemble complet d'analyse (FAS, full analysis set), tous les patients randomisés ayant pris en double aveugle au moins une dose du médicament de l'étude 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 du FAS ayant également enregistré au moins 1 épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale du mirabégron chez des volontaires sains, le mirabégron est absorbé et atteint des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) en 3 à 4 heures. La biodisponibilité absolue augmente de 29 % pour une dose de 25 mg et augmente jusqu'à 35 % pour une dose de 50 mg. La C_{max} et l'ASC moyennes augmentent de façon plus que proportionnelle dans l'intervalle des doses testées. Dans la population globale d'hommes et de femmes, le doublement de la dose de 50 mg à 100 mg de mirabégron a entraîné une augmentation d'environ 2,9 et 2,6 fois respectivement les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{tau}, 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'ASC_{tau}. En cas d'administration de mirabégron une fois par jour, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 7 jours. Après une administration de mirabégron une fois par jour, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est environ le double de celle observée après une dose unique.

Effet des aliments sur l'absorption

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

Distribution

Le mirabégron est largement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd) est d'environ 1 670 L. Le mirabégron 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 mirabégron se distribue dans les érythrocytes. *In vitro*, les concentrations érythrocytaires de mirabégron marqué au ¹⁴C étaient d'environ 2 fois supérieures aux concentrations plasmatiques.

Biotransformation

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

D'après des études *in vitro*, il est peu probable que le mirabégron 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 mirabégron n'est pas un inducteur du CYP1A2 ou des CYP3A. Le mirabégron ne devrait pas entraîner une inhibition cliniquement pertinente du transport des médicaments par les OCT.

Bien que les études *in vitro* semblent suggérer une contribution du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme oxydatif du mirabégron, 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 mirabégron, en plus des CYP3A4 et CYP2D6.

Polymorphisme du CYP2D6

Chez des volontaires sains qui, en raison de leur génotype, métabolisent lentement les substrats du CYP2D6 (utilisés comme remplacement pour les inhibiteurs du CYP2D6), la C_{max} et l'ASC_{inf} moyennes d'une dose unique de 160 mg d'une formulation de mirabégron à libération immédiate (LI) étaient respectivement plus élevées de 14 % et 19 % que chez des métaboliseurs rapides, ce qui

indique que le polymorphisme génétique du CYP2D6 a une incidence minimale sur l'exposition plasmatique moyenne au mirabégron. Une interaction du mirabégron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas anticipée et n'a pas été étudiée. Aucune adaptation de la posologie du mirabégron n'est nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6.

Elimination

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 (CIR) est d'environ 13 L/h, soit près de 25 % de la Cl_{tot} . L'élimination rénale du mirabégron s'effectue essentiellement par sécrétion tubulaire active et filtration glomérulaire. L'excrétion urinaire du mirabégron sous forme inchangée est dose-dépendante, variant 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 mirabégron marqué au ^{14}C chez des volontaires sains, environ 55 % du radiomarqueur sont récupérés dans les urines et 34 % dans les fèces. Le mirabégron sous forme inchangée représente 45 % de la radioactivité urinaire, ce qui indique la présence de métabolites. Le mirabégron sous forme inchangée représentait la majorité de la radioactivité fécale.

Age

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

Sexe

La C_{max} et l'ASC 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'ASC observées entre les sexes ont été imputées aux différences de poids corporel et de biodisponibilité.

Appartenance ethnique

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

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de mirabégron chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère (DFGe-MDRD de 60 à 89 mL/min/1,73 m²), la C_{max} et l'ASC moyennes sont augmentées respectivement de 6 % et 31 % par rapport aux volontaires ayant une fonction rénale normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe-MDRD de 30 à 59 mL/min/1,73 m²), les valeurs de la C_{max} et de l'ASC sont augmentées respectivement de 23 % et 66 %. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe-MDRD de 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la C_{max} et l'ASC moyennes sont augmentées respectivement de 92 % et 118 %. Le mirabégron n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m² ou chez les patients sous hémodialyse).

Insuffisance hépatique

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de mirabégron chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la C_{max} et l'ASC moyennes sont augmentées respectivement de 9 % et 19 % par rapport aux volontaires ayant une fonction hépatique normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la C_{max} et l'ASC moyennes sont augmentées respectivement de 175 % et 65 %. La

pharmacocinétique du mirabégron n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé aux doses sub-létales (équivalentes à 19 fois la dose maximale recommandée chez l'homme [DMRH]). Les principales observations de l'étude de développement embryofœtal chez le lapin ont inclus des malformations cardiaques (dilatation de l'aorte, cardiomégalie) à des expositions systémiques 36 fois supérieures à celles observées à la DMRH. De plus, des malformations pulmonaires (absence d'un lobe pulmonaire accessoire) et une augmentation des pertes post-implantation ont été observées chez le lapin à des expositions systémiques 14 fois supérieures à celles observées à la DMRH, tandis que chez le rat, des ossifications réversibles ont été observées (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 DMRH. La toxicité embryofœtale observée est apparue à des doses toxiques chez la mère. Les malformations cardiovasculaires observées chez le lapin se sont révélées être médiées par l'activation du récepteur bêta 1-adrénergique.

Les études pharmacocinétiques réalisées avec le mirabégron 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 (voir rubrique 4.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Macrogol 2 000 000

Cellulose microcristalline (E460)

Hypromellose type 2208, K100 (E464)

Hydroxypropylcellulose

Butylhydroxytoluène

Stéarate de magnésium (E572)

Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Alcool (poly)vinyle

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3 350

Talc (E553b)

Oxyde de fer jaune (E172)

Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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 en Alu-OPA/Alu/PVC

Présentations :

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
B-1020 Bruxelles

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

BE663435

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

<Date de première autorisation : 29/10/2024

<Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 10/2024