

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Mirabegron EG 25 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 25 mg de mirabégon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé à libération prolongée de couleur blanche ou blanc cassé, oblong (13 mm de longueur et 6 mm de largeur), biconvexe, portant la mention « 1 » sur une face et lisse sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hyperactivité vésicale chez l'adulte

Les comprimés à libération prolongée de Mirabegron EG sont indiqués pour le 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).

Hyperactivité neurogène du détrusor dans la population pédiatrique

Les comprimés à libération prolongée de Mirabegron EG sont indiqués pour le traitement de l'hyperactivité neurogène du détrusor (HND) chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Hyperactivité vésicale

Adultes (y compris patients âgés)

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

Hyperactivité neurogène du détrusor dans la population pédiatrique

Les patients pédiatriques âgés de 3 ans à moins de 18 ans présentant une HND peuvent recevoir des comprimés à libération prolongée de Mirabegron EG ou un produit contenant du mirabégon sous forme de granulés pour suspension buvable à libération prolongée, en fonction du poids corporel du patient. Les comprimés à libération prolongée peuvent être administrés aux patients pesant 35 kg ou plus. Pour les patients pesant moins de 35 kg, des médicaments à base de mirabégon, autres que Mirabegron EG, sont commercialisés et doivent être utilisés.

La dose initiale recommandée de comprimés à libération prolongée de Mirabegron EG est de 25 mg une fois par jour au repas. Si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 50 mg une fois par jour au repas après 4 à 8 semaines. Au cours d'un traitement à long terme, les patients doivent faire l'objet d'une évaluation périodique (au moins une fois par an ou plus fréquemment si nécessaire), afin de déterminer s'il faut poursuivre le traitement et éventuellement ajuster la dose.

Dose oubliée

Il convient d'indiquer aux patients de prendre toute dose oubliée, sauf si plus de 12 heures se sont écoulées depuis la prise oubliée. Si plus de 12 heures se sont écoulées, la dose oubliée peut être omise et la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle.

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique

Le mirabégron n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) (débit estimé de filtration glomérulaire [DFG] < 15 ml/min/1,73 m²), chez les patients nécessitant une hémodialyse ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Dès lors, son utilisation n'est pas recommandée dans ces populations de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Le tableau suivant fournit les doses quotidiennes recommandées pour les patients adultes souffrant d'HAV qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2).

Tableau 1 : Doses quotidiennes recommandées pour les patients adultes souffrant d'HAV avec insuffisance rénale ou hépatique

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 : DFG de 30 à 89 ml/min/1,73 m² ; Sévère : DFG de 15 à 29 ml/min/1,73 m² ; IRT : DFG < 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 présentant une insuffisance rénale légère à modérée ou une insuffisance hépatique légère qui reçoivent en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose recommandée ne doit pas dépasser 25 mg.

** Contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée qui reçoivent en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Le tableau suivant présente les doses quotidiennes recommandées pour les patients pédiatriques souffrant d'HND âgés de 3 ans à moins de 18 ans, atteints d'insuffisance rénale ou hépatique et pesant 35 kg ou plus (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Tableau 2 : Doses quotidiennes recommandées pour les patients pédiatriques souffrant d'HND âgés de 3 ans à moins de 18 ans, atteints d'insuffisance rénale ou hépatique et pesant 35 kg ou plus

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 : DFG de 30 à 89 ml/min/1,73 m² ; Sévère : DFG de 15 à 29 ml/min/1,73 m² ; IRT : DFG < 15 ml/min/1,73 m². Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée.
 - Légère : classe A de Child-Pugh ; Modérée : classe B de Child-Pugh ; Sévère : classe C de Child-Pugh.
- * Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ou une insuffisance hépatique légère qui reçoivent en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A, la dose recommandée ne doit pas dépasser la dose initiale.
- ** Contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée qui reçoivent en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Sexe

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

Population pédiatrique

Hyperactivité vésicale

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

Hyperactivité neurogène du détrusor

La sécurité et l'efficacité du mirabégron 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 des liquides, avalé entier et ne doit pas être croqué, fractionné ni écrasé car cela pourrait altérer ses caractéristiques. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Hyperactivité neurogène du détrusor dans la population pédiatrique

Le comprimé doit être pris avec des liquides, avalé entier et ne doit pas être croqué, fractionné ni écrasé car cela pourrait altérer ses caractéristiques. Il doit être pris pendant le 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 IRT (DFG < 15 ml/min/1,73 m²) ni chez les patients sous hémodialyse. Dès lors, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population de patients. Les données sont limitées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 ml/min/1,73 m²) ; une dose 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 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

Hyperactivité vésicale chez l'adulte

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).

Hyperactivité neurogène du détrusor dans la population pédiatrique

Le mirabégron peut augmenter la pression artérielle des 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 au début du traitement, puis régulièrement au cours du traitement par mirabégron.

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 post-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 (DFGe 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 (voir rubrique 4.2). Le mirabégron n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 ml/min/1,73 m²) ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant en concomitance 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

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

Mirabegron EG 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 du mirabégron chez la femme enceinte. Les 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.

Mirabegron 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

Mirabegron 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 sécurité du mirabégon 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 mirabégon dans le programme clinique de phases II/III et 622 patients ayant reçu le mirabégon pendant au moins un an (365 jours). Dans les trois études de phase III en double aveugle, contrôlées par placebo et 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 mirabégon 50 mg au cours des trois études de phase III en double aveugle, contrôlées par placebo et d'une durée de 12 semaines, étaient une tachycardie et des infections urinaires. La fréquence des tachycardies a été de 1,2 % chez les patients recevant mirabégon 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1 % des patients traités par mirabégon 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9 % chez les patients recevant mirabégon 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par mirabégon 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 mirabégon chez les adultes atteint d'HAV 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) 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			

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
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 hépato-biliaires		Augmentation des GGT Augmentation des ASAT Augmentation des ALAT			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire Rash Rash maculeux Rash papuleux Prurit	Vascularite leucocytoclasique Purpura Angioedème*		
Affections musculosquelettiques et systémiques		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 artérielle			

*observé après commercialisation

Population pédiatrique

La sécurité des comprimés et de la suspension buvable de mirabégron a été évaluée chez 86 patients pédiatriques âgés de 3 à moins de 18 ans atteints d'hyperactivité neurogène du détrusor dans le cadre d'une étude de titration de dose en ouvert, contrôlée par rapport à la valeur initiale, multicentrique, d'une durée de 52 semaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au sein de la population pédiatrique étaient les infections urinaires, la constipation et les nausées.

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé chez les patients pédiatriques présentant une HND.

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

Dans l'ensemble, 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 :

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 : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Des doses uniques de mirabégron 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 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 adultes 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, médicaments pour la fréquence urinaire et l'incontinence, 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 détroteur 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 détroteur. 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 détroteur 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 détroteur 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 adultes 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.

Effets sur la pression artérielle des patients pédiatriques présentant une HND

Le mirabégron peut augmenter la pression artérielle des 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 au début du traitement, puis régulièrement au cours du traitement par mirabégron.

Effet sur la pression intraoculaire (PIO)

Chez les volontaires adultes 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 aplation 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

Hyperactivité vésicale chez les patients adultes

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 randomisée 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 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 l'adulte

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	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 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

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabégron 50 mg
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)		
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 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	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.

† 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 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 l'adulte

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

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 50 mg
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,72 ; -0,09)	(-0,42 ; 0,21)	--	(-0,66 ; -0,03)	--	(-0,76 ; -0,08)
Valeur p	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS) (co-critère principal)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Valeur initiale moyenne	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Différence moyenne par rapport au placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,90 ; -0,29)	(-0,55 ; 0,06)	--	(-0,98 ; -0,24)	--	(-0,76 ; -0,08)
Valeur p	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡
Volume moyen uriné par miction (ml) (FAS) (critère secondaire)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Valeur initiale moyenne	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Différence moyenne par rapport au placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Intervalle de confiance à 95 %	--	(6,3 ; 17,4)	(7,1 ; 18,2)	--	(4,4 ; 17,9)	--	(6,3 ; 18,6)
Valeur p	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Valeur initiale moyenne	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29

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

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

† 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 5).

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

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)		Etude 046		
	Placebo	Mirabégron 50 mg	Placebo	Mirabégron 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 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.

Hyperactivité neurogène du détrusor chez les patients pédiatriques

L'efficacité des comprimés et de la suspension buvable de mirabégron a été évaluée dans le cadre d'une étude de titration de dose en ouvert de 52 semaines, contrôlée par rapport à la valeur initiale, multicentrique, pour le traitement de l'HND chez les patients pédiatriques. Ces patients avaient reçu un diagnostic d'HND, avec contractions involontaires du détrusor et augmentation de la pression du détrusor supérieure à 15 cm H₂O, et pratiquaient un cathétérisme intermittent propre (CIP). Les patients pesant ≥ 35 kg ont reçu des comprimés et les patients pesant < 35 kg (ou ≥ 35 kg mais

incapables de tolérer les comprimés) ont reçu une suspension buvable. Chez tous les patients, le mirabégron a été administré par voie orale une fois par jour au repas. La dose initiale était un comprimé de 25 mg ou entre 3 et 6 ml de suspension buvable (en fonction du poids du patient). Cette dose a été augmentée jusqu'à la dose soit un comprimé de 50 mg ou entre 6 et 11 ml de suspension buvable (en fonction du poids corporel). La période d'augmentation posologique a duré au maximum 8 semaines, 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 du mirabégron. Parmi eux, 71 patients ont terminé le traitement jusqu'à la semaine 24 et 70 ont terminé les 52 semaines de traitement. Au total, 68 patients ont présenté des mesures urodynamiques valides pour l'évaluation de l'efficacité. La population étudiée incluait 39 hommes (45,3 %) et 47 femmes (54,7 %). La dose d'entretien optimisée au sein de cette population étudiée comprenait 94 % des patients recevant la dose maximale et 6 % des patients recevant la dose initiale.

Les affections médicales sous-jacentes les plus fréquentes (observées chez plus de 10 % de l'ensemble des patients) liées à l'HND chez les enfants et les adolescents inclus dans l'étude étaient les anomalies congénitales du système nerveux central (54,5 % et 48,4 %, respectivement), la méningomyélocèle (27,3 % et 19,4 %, respectivement) et le spina bifida (10,9 % et 12,9 %, respectivement). Parmi les adolescents, 12,9 % présentaient une lésion de la moelle épinière.

Le critère principal d'efficacité était la variation par rapport à la valeur initiale de la capacité cystométrique maximale (CCM) après 24 semaines de traitement par mirabégron. Une amélioration de la CCM a été observée dans tous les groupes de patients (voir tableau 6).

Tableau 6 : Critère principal d'efficacité chez les patients pédiatriques présentant une HND

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 correspond au nombre de patients ayant pris au moins une dose et fourni des valeurs valides pour la CCM au début de l'étude et à la semaine 24.

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

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

Paramètre	Enfants âgés de 3 à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Observance du traitement vésical (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)

Paramètre	Enfants âgés de 3 à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
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 vésical†		
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 correspond au nombre de patients ayant pris au moins une dose et fourni des valeurs valides pour la CCM au début de l'étude et à la semaine 24.

Nombre de patients (enfants/adolescents) pour lesquels des données étaient disponibles en début d'étude et à la semaine 24 ; observance du traitement vésical : n = 33/21 ; nombre de contractions du détrusor hyperactif : n = 36/22 ; pression du détrusor en fin de remplissage vésical : 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 clinicien comprenaient l'acceptabilité, la variation par rapport à la valeur initiale pour le questionnaire PIN-Q (Pediatric Incontinence Questionnaire), la variation par rapport à la valeur initiale pour l'échelle PGI-S (Patient Global Impression of Severity Scale) et pour 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 clinicien chez les patients pédiatriques présentant une HND

Paramètre	Enfants âgés de 3 à < 12 ans (N = 43)* Moyenne (ET)	Adolescents âgés de 12 à < 18 ans (N = 25)* Moyenne (ET)
Score pour le 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 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 pour l'échelle d'Impression globale de la sévérité selon le patient (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 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 pour l'échelle d'Impression globale du changement selon le clinicien (CGI-C) à la semaine 24, N (%)†		
Amélioration très importante	6 (14,6 %)	10 (41,7 %)
Amélioration importante	24 (58,5 %)	7 (29,2 %)
Légère amélioration	6 (14,6 %)	5 (20,8 %)
Aucun changement	4 (9,8 %)	1 (4,2 %)
Légère aggravation	1 (2,4 %)	1 (4,2 %)
Aggravation importante	0	0
Aggravation très importante	0	0

* N correspond au nombre de patients ayant pris au moins une dose et fourni des valeurs valides pour la CCM au début de l'étude et à la semaine 24.

† Nombre de patients (enfants/adolescents) pour lesquels des données étaient disponibles en début d'étude 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 des comprimés et de la suspension buvable de mirabégron a été évaluée dans le cadre d'une étude de titration séquentielle de la dose en double aveugle, randomisée et multicentrique, de 12 semaines, contrôlée par placebo, pour le traitement de l'HAV chez les patients pédiatriques (âgés de 5 à moins de 18 ans). Les patients pesant ≥ 35 kg ont reçu des comprimés et les patients pesant < 35 kg (ou ≥ 35 kg mais incapables d'avaler les comprimés) ont reçu une suspension buvable. Chez tous les patients, le mirabégron a été administré par voie orale une fois par jour au repas. La dose initiale était un comprimé de 25 mg ou entre 3 et 6 ml de suspension buvable (en fonction du poids du patient). Cette dose a été augmentée jusqu'à un comprimé de 50 mg ou entre 6 et 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 (âgés de 5 à moins de 12 ans) et 3 adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans) ont reçu le médicament à l'étude : 13 patients ont reçu le placebo et 13 patients ont reçu le mirabégron. Dix des 12 patients du groupe placebo et 9 des 11 patients du groupe mirabégron ont terminé l'étude après 12 semaines de traitement.

Le critère principal d'efficacité était la variation par rapport à la valeur initiale du nombre moyen de mictions par 24 heures après 12 semaines de traitement ; ce critère a uniquement été évalué chez les enfants (âgés de 5 à moins de 12 ans). En raison du faible nombre de patients, il n'a pas été possible

d'évaluer de façon adéquate les critères d'efficacité et les résultats observés ne se sont pas révélés concluants.

La variation moyenne ajustée, selon la méthode des MC (erreur type de la moyenne [ETM]) à la semaine 12/à la fin du traitement, pour 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 mirabégron. La différence de la moyenne des moindres carrés (ETM) entre les groupes de traitement (placebo moins mirabégron) ne s'est pas avérée statistiquement significative : 2,22 (1,34) (IC à 90 % : -0,15 ; 4,59 ; p = 0,121).

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant le mirabégron 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 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 adulte 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.

Population pédiatrique

Le T_{max} médian après administration orale d'une dose unique de mirabégron en suspension buvable ou en comprimés à des patients en post-prandial était de 4 à 5 heures. L'analyse pharmacocinétique de population a permis de prédire que le T_{max} médian du mirabégron 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 (ASC_{tau}) pour 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'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.

Population pédiatrique

Le modèle pharmacocinétique de population a permis de prédire que chez les patients recevant le mirabégron en post-prandial, l'ASC_{tau} à l'état d'équilibre correspondrait à 44,7 % de l'ASC_{tau} obtenue avec une dose équivalente administrée à jeun. Cette valeur est conforme aux résultats de l'ASC_{inf} observés dans les études évaluant les effets de l'alimentation sur une dose unique de mirabégron. Dans l'étude pédiatrique de phase III, le mirabégron a été administré pendant les repas et s'est révélé bien toléré et efficace. Les doses recommandées sont basées sur les expositions attendues chez les patients en post-prandial. Par conséquent, chez les patients pédiatriques, le mirabégron doit être pris pendant un repas à la dose recommandée.

Distribution

Adultes

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

Population pédiatrique

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

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, le mirabégron est le principal composant en circulation. Deux principaux métabolites ont été identifiés dans le plasma adulte 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 adultes 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 adultes qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6.

Elimination

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 (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.

Population pédiatrique

Les données sur la clairance du mirabégron prédisaient une augmentation de la clairance proportionnelle à l'augmentation du poids corporel des patients, conformément aux principes allométriques basés sur l'analyse pharmacocinétique de population. Le paramètre de clairance apparente était significativement modifié par la dose, la formulation et les effets de l'alimentation sur la biodisponibilité relative. Les valeurs de clairance apparente étaient très variables, mais généralement similaires entre les enfants et les adolescents (malgré des différences en termes de poids corporel), en raison 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'ASC du mirabégron 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, les estimations ne montrent pas que l'âge a un effet sur les principaux paramètres pharmacocinétiques du mirabégron, après prise en compte des différences en termes de poids corporel. Les modèles incluant l'âge n'ont pas conduit à des améliorations significatives du modèle pharmacocinétique de population pédiatrique ; ceci indique que l'inclusion du poids corporel était suffisante pour prendre en compte les différences dans les paramètres pharmacocinétiques du mirabégron dues à l'âge.

Sexe

Adultes

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.

Population pédiatrique

Le sexe n'a pas d'effet significatif sur la pharmacocinétique du mirabégron dans la population pédiatrique âgée de 3 ans à moins de 18 ans.

Origine ethnique

L'origine ethnique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du mirabégron chez l'adulte.

Insuffisance rénale

Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de mirabégron chez des volontaires adultes 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 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'ASC 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), 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 (DFGe < 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 adultes 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 adultes ayant une fonction hépatique normale. Chez des volontaires adultes 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, ainsi qu'une réduction des concentrations plasmatiques de leptine. 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*.

Le mirabégron n'a eu aucun effet perceptible sur les taux d'hormones gonadotropes ou stéroïdes sexuelles. De plus, 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-adrénérgique.

Le profil de sécurité global observé chez les jeunes rats était comparable à celui des animaux adultes. Les jeunes rats ayant reçu du mirabégron 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 après des expositions systémiques environ 12 fois supérieures à l'exposition systémique humaine attendue chez l'enfant. Les études de sécurité à administration répétée réalisées chez de jeunes rats n'ont pas montré d'effet sur le développement physique ou la maturation sexuelle. L'administration de mirabégron depuis le sevrage jusqu'à la maturation sexuelle n'a eu aucun effet sur la capacité d'accouplement, sur la fertilité ou sur le développement embryofœtal. L'administration de mirabégron 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 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

Hydroxypropylcellulose (E463)

Butylhydroxytoluène

Stéarate de magnésium (E572)

Silice colloïdale anhydre

Pelliculage

Alcool (poly)vinylique (E1209)

Dioxyde de titane (E171)

Macrogol 3350

Talc (E553b)

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 opaques en OPA/Alu/PVC//Alu dans des boîtes en carton.

Présentations de 10, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ou 100 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

BE665979

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

Date de première autorisation : 21/04/2026
Date de dernier renouvellement : xx/xx/xxxx

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 04/2026