

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

DENOMINATION DU MEDICAMENT : BETMIGA™ 25 mg comprimés à libération prolongée. BETMIGA™ 50 mg comprimés à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée : Chaque comprimé contient 25 mg de mirabegron. Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée : Chaque comprimé contient 50 mg de mirabegron. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé à libération prolongée. Betmiga 25 mg comprimés : Comprimé ovale de couleur marron gravé avec le logo de la société et la mention « 325 » sur la même face. Betmiga 50 mg comprimés : Comprimé ovale de couleur jaune gravé avec le logo de la société et la mention « 355 » sur la même face. **DONNES CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV). **Posologie et mode d'administration : Posologie :** Adultes (y compris les patients âgés) : La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour. **Populations particulières : Insuffisance rénale et hépatique :** Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m² ou chez les patients sous hémodialyse) ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces populations de patients (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »). Le tableau suivant fournit la dose journalière recommandée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en l'absence ou en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » et « Propriétés pharmacocinétiques ») :

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

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

1. Légère : DFG de 60 à 89 mL/min/1,73 m² ; Modérée : DFG de 30 à 59 mL/min/1,73 m² ; Sévère : DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m².
2. Légère : classe A de Child-Pugh ; Modérée : classe B de Child-Pugh.
3. Inhibiteurs puissants du CYP3A : voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »

Sexe : Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité du mirabegron chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Le comprimé doit être pris avec une boisson ; les comprimés doivent être avalés entiers et ne pas être croqués, fractionnés ou écrasés. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** - Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients ». - Une hypertension artérielle sévère non contrôlée définie par une pression artérielle systolique ≥180 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique ≥110 mm Hg. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Insuffisance rénale :** Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m² ou chez les patients sous hémodialyse) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ; une réduction de la posologie à 25 mg est recommandée dans cette population sur la base d'une étude de pharmacocinétique (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **Insuffisance hépatique :** Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **Hypertension artérielle :** Le mirabegron peut augmenter la pression artérielle. Il convient de mesurer la pression artérielle à l'instauration et régulièrement au cours du traitement par mirabegron, en particulier chez les patients atteints d'hypertension artérielle. Les données sont limitées chez les patients atteints d'hypertension artérielle de stade 2 (pression artérielle systolique ≥ 160 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg). **Patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis :** Betmiga, à des doses thérapeutiques, n'a pas démontré d'allongement significatif du QT dans les essais cliniques (voir rubrique « Propriétés pharmacodynamiques »). Cependant, comme les patients

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, n'étaient pas inclus dans ces études cliniques, les effets du mirabegron chez ces patients ne sont pas connus. La prudence est recommandée lorsque mirabegron est administré chez ces patients.

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

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

Données *in vivo* : Interactions médicamenteuses : L'effet des médicaments co-administrés sur la pharmacocinétique du mirabegron et l'effet du mirabegron sur la pharmacocinétique d'autres médicaments ont été examinés dans des études à dose unique et à des doses répétées. La plupart des interactions médicamenteuses ont été étudiées en utilisant une dose de 100 mg de mirabegron administrée sous forme de comprimés à libération prolongée (formulation OCAS : « oral controlled absorption system »). Les études d'interactions du mirabegron avec le métoprolol et la metformine ont été réalisées avec une dose de 160 mg de mirabegron à libération immédiate (LI). Il n'est pas prévu d'interactions cliniquement pertinentes entre le mirabegron et les médicaments inhibiteurs et inducteurs des transporteurs ou des substrats de l'une des isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), à l'exception de l'effet inhibiteur du mirabegron sur le métabolisme des substrats du CYP2D6.

Effets des inhibiteurs enzymatiques : L'exposition au mirabegron (AUC) a augmenté de 1,8 fois en présence d'un inhibiteur puissant du CYP3A/P-gp kétoconazole chez des volontaires sains. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire quand Betmiga est associé avec des inhibiteurs du CYP3A et/ou P-gp. Cependant, chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée (DFG de 30 à 89 mL/min/1,73 m²) ou atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A, tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir et la clarithromycine, la dose recommandée est de 25 mg par jour, indifféremment pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 4.2). Betmiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) ou chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubriques « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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

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

Effets du mirabegron sur les substrats du CYP2D6 : Chez des volontaires sains, l'effet inhibiteur du mirabegron vis-à-vis du CYP2D6 est modéré et l'activité du CYP2D6 est rétablie dans les 15 jours suivant l'arrêt du mirabegron. Des doses quotidiennes répétées de mirabegron à libération immédiate ont entraîné une augmentation de 90 % de la C_{max} et une augmentation de 229 % de l'AUC d'une dose unique de métoprolol. Des doses quotidiennes répétées de mirabegron ont entraîné une augmentation de 79 % de la C_{max} et une augmentation de 241 % de l'AUC d'une dose unique de désipramine. La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante du mirabegron avec des médicaments à marge thérapeutique étroite qui sont métabolisés de façon importante par le CYP2D6, tels que la thioridazine, les antiarythmiques de type 1C (par exemple flécaïnide, propafénone) et les antidépresseurs tricycliques (par exemple imipramine, désipramine). La prudence est également recommandée en cas d'administration concomitante du mirabegron avec des substrats du CYP2D6 dont les doses sont individuellement titrées.

Effets du mirabegron sur les transporteurs : Le mirabegron est un inhibiteur faible du P-gp. Les valeurs de la C_{max} et de l'AUC du mirabegron sont augmentées, respectivement, de 29 % et 27 % chez les volontaires sains avec la digoxine, un substrat de la P-gp. En cas d'instauration d'un traitement par le mirabegron en association avec la digoxine, la dose initiale de digoxine doit être la plus faible possible. Les concentrations sériques de digoxine doivent être surveillées et utilisées pour la titration de la dose de digoxine jusqu'à

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

l'obtention de l'effet clinique souhaité. Le potentiel d'inhibition du P-gp par mirabegron doit être pris en considération quand Betmiga est associé avec des substrats sensibles de la P-gp comme par exemple le dabigatran. *Autres interactions* : Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée quand le mirabegron était administré en association avec de la solifénacine, de la tamsulosine, de la warfarine, de la metformine ou des contraceptifs oraux de type combiné contenant de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel à des doses thérapeutiques. Une adaptation posologique n'est pas recommandée. Une augmentation de l'exposition au mirabegron liée à des interactions médicamenteuses peut favoriser une augmentation du rythme cardiaque.

Fertilité, grossesse et allaitement : Femmes en âge de procréer : Betmiga n'est pas recommandée chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Grossesse : Il existe des données limitées sur l'utilisation de Betmiga chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse. Allaitement : Le mirabegron est excrété dans le lait chez les rongeurs et il est donc prévisible qu'il soit présent dans le lait maternel humain (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Il n'a pas été mené d'études pour évaluer l'effet du mirabegron sur la lactation chez la femme, sa présence dans le lait maternel ou ses effets sur l'enfant allaité. Betmiga ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité : Il n'a pas été observé d'effets liés au traitement sur la fertilité chez les animaux recevant le mirabegron (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). L'effet du mirabegron sur la fertilité humaine n'a pas été établi.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines : Betmiga n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **Effets indésirables** : Résumé du profil de tolérance : La tolérance de Betmiga a été évaluée chez 8 433 patients souffrant d'une hyperactivité vésicale (HAV), dont 5 648 patients ayant reçu au moins une dose de mirabegron dans le programme clinique de phases II/III et 622 patients ayant reçu Betmiga pendant au moins un an (365 jours). Dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées versus placebo d'une durée de 12 semaines, 88 % des patients ont terminé le traitement par ce médicament et 4 % des patients l'ont arrêté en raison d'événements indésirables. La sévérité de la plupart des effets indésirables est légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par Betmiga 50 mg au cours des trois études de phase III en double aveugle contrôlées versus placebo de 12 semaines sont une tachycardie et des infections urinaires. La fréquence des tachycardies a été de 1,2 % chez les patients recevant Betmiga 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1 % des patients traités par Betmiga 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9 % chez les patients recevant Betmiga 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par Betmiga 50 mg. Les effets indésirables graves incluaient une fibrillation auriculaire (0,2%). Le type et la sévérité des effets indésirables observés pendant l'étude contrôlée versus comparateur actif (antimuscarinique) d'une durée d'un an (étude à long terme) ont été similaires à ceux observés dans les trois études de phase III en double aveugle versus placebo de 12 semaines. Liste tabulée des effets indésirables : Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec mirabegron dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées versus placebo de 12 semaines. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection urinaire	Infection vaginale Cystite			
Affections psychiatriques					Insomnie*
Affections du système nerveux	Céphalée* Sensation vertigineuse*				
Affections oculaires			Œdème palpébral		
Affections cardiaques	Tachycardie	Palpitations Fibrillation auriculaire			
Affections vasculaires				Crise hypertensive*	
Affections gastro-intestinales	Nausées* Constipation* Diarrhée*	Dyspepsie Gastrite	Œdème labial		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire Eruption cutanée Eruption maculeuse Eruption papuleuse Prurit	Vascularite leucocytoclasique Purpura Angioedème*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Œdème articulaire			
Affections rénales et urinaires			Rétention urinaire*		
Affections des organes de reproduction et du sein		Prurit vulvo-vaginal			
Investigations		Augmentation de la pression artérielle Augmentation des GGT Augmentation des ASAT Augmentation des ALAT			

*observé après commercialisation

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

Surdosage : Des monodoses de mirabegron allant jusqu'à 400 mg ont été administrées à des volontaires sains. A cette dose, les événements indésirables rapportés ont inclu des palpitations (1 sujet sur 6) et une augmentation de la fréquence cardiaque supérieure à 100 battements par minute (bpm) (3 sujets sur 6). Chez des volontaires sains, des augmentations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique ont été observées après l'administration de doses répétées de mirabegron allant jusqu'à 300 mg par jour pendant 10 jours. Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et de soutien. En cas de surdosage, une surveillance de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'ECG est recommandée. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :**

Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : Urologiques, antispasmodiques urinaires, code ATC : G04BD12. Mécanisme d'action : Le mirabegron est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs bêta 3-adrénérgiques. Le mirabegron a induit le relâchement du détrusor chez le rat et du tissu humain isolé, augmenté les concentrations d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) dans le tissu vésical de rat et exercé un effet myorelaxant sur la vessie dans des modèles de fonction vésicale chez le rat. Le mirabegron a augmenté le volume mictionnel moyen et diminué la fréquence des contractions non mictionnelles, sans avoir d'effet sur la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel dans des modèles d'hyperactivité vésicale chez le rat. Le mirabegron a diminué la fréquence des mictions dans un modèle chez le singe. Ces résultats indiquent que le mirabegron améliore la fonction de remplissage vésical en stimulant les récepteurs bêta-3-adrénérgiques 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-adrénérgiques 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-adrénérgiques. Par conséquent, la stimulation de ces récepteurs ne devrait pas interférer avec le processus mictionnel. Cela a été confirmé chez des rats présentant une obstruction partielle de l'urètre, chez lesquels le mirabegron a diminué la fréquence des contractions non mictionnelles sans modifier le volume mictionnel, la pression mictionnelle ou le volume d'urine résiduel. Effets pharmacodynamiques : *Urodynamique* : Betmiga administré aux doses de 50 mg et 100 mg une fois par jour pendant 12 semaines chez des hommes présentant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) et une obstruction sous-vésicale (OSV) n'a pas eu d'effet sur les paramètres cystométriques et il a été bien toléré. Les effets du mirabegron sur le débit urinaire maximum et sur la pression du détrusor au débit maximum ont été évalués dans cette étude urodynamique menée chez 200 hommes présentant des SBAU/OSV. L'administration du mirabegron aux doses de 50 mg et 100 mg une fois par jour pendant 12 semaines n'a pas eu d'effet négatif sur le débit maximum ou la pression du détrusor au débit maximum. Dans cette étude chez des patients masculins souffrant de SBAU/OSV, la variation moyenne ajustée (erreur standard) du volume du résidu post mictionnel entre l'état initial et la fin du traitement était de 0,55 mL (10,702), 17,89 mL (10,190), 30,77 mL (10,598) pour les groupes placebo, mirabegron 50 mg et mirabegron 100 mg. *Effet sur l'intervalle QT* : Betmiga aux doses de 50 mg ou 100 mg n'a pas eu d'effet sur l'intervalle QT corrigé individuellement pour la fréquence cardiaque (intervalle QTcI) que ce soit dans la population totale étudiée ou chez les patients de chacun des deux sexes. Une étude approfondie portant sur l'intervalle QT (TQT) (n = 164 hommes volontaires sains et n = 153 femmes volontaires saines d'un âge moyen de 33 ans) a été menée pour évaluer l'effet de l'administration orale répétée du mirabegron à la dose indiquée (50 mg une fois par jour) et à deux doses supra-thérapeutiques (100 mg et 200 mg une fois par jour) sur l'intervalle QTcI. Les doses supra-thérapeutiques représentent environ 2,6 et 6,5 fois respectivement l'exposition à la dose thérapeutique. Une dose unique de 400 mg de moxifloxacine a été utilisée comme contrôle positif. Chaque palier de dose de mirabegron et de moxifloxacine a été évalué dans des groupes de traitement séparés incluant chacun un contrôle par placebo (plan croisé en groupes parallèles). Chez les hommes et les femmes recevant le mirabegron aux doses de 50 mg et 100 mg, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a excédé 10 msec à aucun temps d'évaluation pour la plus grande différence moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au placebo à un temps d'évaluation donné. Chez les femmes recevant le mirabegron à la dose de 50 mg, la différence moyenne de l'intervalle QTcI par rapport au placebo 5 heures après la dose a été de 3,67 msec (limite supérieure de l'IC95 % unilatéral : 5,72 msec). Chez les hommes, la différence a été de 2,89 msec (limite supérieure de l'IC95 % unilatéral : 4,90 msec). A la dose de 200 mg de mirabegron, l'intervalle QTcI n'a excédé 10 msec à aucun temps d'évaluation chez les hommes, tandis que chez les femmes, la limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % n'a pas excédé 10 msec entre 0,5 et 6 heures, avec une différence maximale par rapport au placebo après 5 heures, où l'effet moyen a été de 10,42 msec (limite supérieure de l'IC à 95 % unilatéral, 13,44 msec). Les résultats pour les

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

intervalles QTcF et QTcIf ont concordé avec ceux observés pour le QTcI. Dans cette étude TQT, le mirabegron a induit une augmentation dose-dépendante de la fréquence cardiaque sur l'ECG dans l'intervalle des doses de 50 mg à 200 mg étudiées. Chez les volontaires sains, la différence moyenne maximale de la fréquence cardiaque par rapport au placebo a été de 6,7 bpm avec le mirabegron 50 mg à 17,3 bpm avec le mirabegron 200 mg. *Effets sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle chez les patients présentant une hyperactivité vésicale* : Chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale (âge moyen = 59 ans) inclus dans les trois études de phase III de 12 semaines en double aveugle, contrôlées versus placebo, recevant Betmiga 50 mg une fois par jour, il a été observé une augmentation de la différence moyenne par rapport au placebo d'environ 1 bpm pour la fréquence cardiaque et d'environ 1 mmHg ou moins pour la pression artérielle systolique/diastolique (PAS/PAD). Les modifications de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sont réversibles à l'arrêt du traitement. *Effet sur la pression intraoculaire (PIO)* : Chez des volontaires sains, le mirabegron administré à raison de 100 mg une fois par jour n'a pas entraîné d'augmentation de la PIO après 56 jours de traitement. Dans une étude de phase I menée pour évaluer l'effet du Betmiga sur la PIO à l'aide d'un tonomètre à aplation de Goldmann chez 310 volontaires sains, la dose de mirabegron 100 mg a été non inférieure au placebo pour le critère principal, à savoir la différence moyenne de la PIO moyenne mesurée à J 56 par rapport à l'état initial ; la limite supérieure de l'IC95 % bilatéral de la différence entre le mirabegron 100 mg et le placebo a été de 0,3 mmHg. **Efficacité et sécurité clinique** : L'efficacité du Betmiga a été évaluée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale caractérisée par des symptômes d'impériosité urinaire et de pollakiurie avec ou sans incontinence urinaire dans trois études de phase III randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, chacune d'une durée de 12 semaines. Des femmes (72 %) et des hommes (28 %) d'un âge moyen de 59 ans (extrêmes : 18-95 ans) ont été inclus. La population étudiée était composée d'environ 48 % de patients naïfs de traitement antimuscarinique et d'environ 52 % de patients traités antérieurement par un médicament antimuscarinique. Dans l'une de ces études, 495 patients ont reçu un contrôle actif (toltérodine, formulation à libération prolongée). Les co-critères principaux d'efficacité étaient (1) la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures entre l'état initial et la fin du traitement et (2) la variation du nombre moyen de mictions par 24 heures entre l'état initial et la fin du traitement, sur la base d'un calendrier mictionnel rempli pendant 3 jours consécutifs. Le mirabegron a induit des améliorations significatives, statistiquement supérieures par rapport au placebo pour les deux co-critères principaux et pour les critères secondaires (voir tableaux 2 et 3).

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

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

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
secondaire)		
n	858	834
Valeur initiale moyenne	2,42	2,42
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,98	-1,38
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,40 (-0,57 ; -0,23)
Valeur p	--	< 0,001#
Nombre moyen d'épisodes d'urgenterie de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)		
n	1 324	1 320
Valeur initiale moyenne	5,61	5,80
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,29	-1,93
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	-0,64 (-0,89 ; -0,39)
Valeur p	--	< 0,001#
Satisfaction vis-à-vis du traitement - Echelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)		
n	1 195	1 189
Valeur initiale moyenne	4,87	4,82
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	1,25	2,01
Différence moyenne par rapport au placebo† (IC 95 %)	--	0,76 (0,52 ; 1,01)
Valeur p	--	< 0,001*

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

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

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

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

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

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

IC : intervalle de confiance

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

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

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,90 ; -0,29)	(-0,55 ; 0,06)	--	(-0,98 ; -0,24)	--	(-0,76 ; -0,08)
Valeur p	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Volume moyen uriné par miction (mL) (FAS) (critère secondaire)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Valeur initiale moyenne	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Intervalle de confiance à 95 %	--	(6,3 ; 17,4)	(7,1 ; 18,2)	--	(4,4 ; 17,9)	--	(6,3 ; 18,6)
Valeur p	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Intensité moyenne des épisodes d'impériosité urinaire (FAS) (critère secondaire)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Valeur initiale moyenne	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,17 ; -0,02)	(-0,15 ; 0,01)	--	(-0,18 ; -0,04)	--	(-0,22 ; 0,06)
Valeur p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (FAS-I) (critère secondaire)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Valeur initiale moyenne	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

Paramètre	Etude 046			Etude 047		Etude 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,62 ; -0,05)	(-0,38 ; -0,33)	--	(-0,72 ; 0,15)	--	(-0,69 ; -0,08)
Valeur p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Nombre moyen d'épisodes d'impériosité urinaire de grade 3 ou 4 par 24 heures (FAS) (critère secondaire)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Valeur initiale moyenne	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-1,02 ; 0,18)	(-0,84 ; -0,00)	--	(-1,20 ; -0,30)	--	(-1,01 ; -0,16)
Valeur p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Satisfaction vis-à-vis du traitement - Echelle visuelle analogique (FAS) (critère secondaire)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Valeur initiale moyenne	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Intervalle de confiance à 95 %	--	(0,25 ; 1,07)	(0,14 ; 0,95)	--	(0,4 ; 1,3)	--	(0,41 ; 1,25)
Valeur p	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

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

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

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

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

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

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

Betmiga 50 mg une fois par jour a été efficace au premier temps d'évaluation après 4 semaines et l'efficacité a été maintenue pendant toute la période de traitement de 12 semaines. Une étude à long terme randomisée, versus contrôle actif, a démontré que l'efficacité était maintenue sur une période de traitement d'un an. *Amélioration subjective de la qualité de vie liée à la santé* : Dans les trois études de phase III de 12 semaines en double aveugle, contrôlées versus placebo, le traitement des symptômes d'hyperactivité vésicale par le mirabegron administré une fois par jour s'est accompagné d'une amélioration statistiquement significative des mesures suivantes de la qualité de vie liée à la santé par rapport au placebo : satisfaction vis-à-vis du traitement et gêne liée aux symptômes. *Efficacité chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale ayant reçu ou non un traitement antimuscarinique antérieurement* : L'efficacité a été démontrée chez les patients ayant reçu ou non un médicament antimuscarinique antérieurement pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. De plus, le

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

mirabegron a été efficace chez les patients qui avaient arrêté le traitement antimuscarinique antérieur en raison d'un effet insuffisant (voir tableau 4).

Tableau 4 : Co-critères principaux d'efficacité chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale et ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur

Paramètre	Etudes combinées (046, 047, 074)		Etude 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Toltérodine 4 mg LP
Patients ayant reçu un traitement antimuscarinique antérieur					
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Valeur initiale moyenne	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,81 ; -0,33)	--	(-0,90 ; -0,06)	(-0,52 ; 0,32)
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Valeur initiale moyenne	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-1,01 ; -0,47)	--	(-1,12 ; -0,25)	(-0,64 ; 0,23)
Patients traités préalablement par un antimuscarinique et ayant arrêté ce dernier en raison d'un effet insuffisant					
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Valeur initiale moyenne	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-1,01 ; -0,38)	--	(-1,32 ; -0,19)	(-0,63 ; 0,50)
Nombre moyen de mictions par 24 heures (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Valeur initiale moyenne	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Variation moyenne par rapport à la valeur initiale†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Différence moyenne par rapport au placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,99 ; -0,36)	--	(-1,15 ; -0,04)	(-0,64 ; 0,47)

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

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

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

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

FAS-I : sous-ensemble de la population FAS qui avait enregistré au moins un épisode d'incontinence dans le calendrier mictionnel au début de l'étude. **Population pédiatrique** : L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Betmiga dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique et dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour les informations concernant l'usage pédiatrique). **Propriétés pharmacocinétiques** : **Absorption** : Après administration orale du mirabegron chez des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est atteinte en 3 à 4 heures. La biodisponibilité absolue augmente de 29 % pour la dose de 25 mg jusqu'à 35 % pour la dose de 50 mg. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC augmentent de façon plus que proportionnelle dans l'intervalle de doses testées. Dans la population globale d'hommes et de femmes, le doublement de la dose de 50 mg à 100 mg de mirabegron a entraîné une augmentation d'environ 2,9 et 2,6 fois respectivement les valeurs de la C_{max} et de l'AUC₀₋₂₄, tandis qu'une multiplication par 4 de la dose de 50 mg à 200 mg a augmenté d'environ 8,4 et 6,5 fois respectivement les valeurs de la C_{max} et l'AUC₀₋₂₄. En cas d'administration de mirabegron une fois par jour, les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes dans les 7 jours. Après une administration de mirabegron une fois par jour, la concentration plasmatique à l'état d'équilibre est environ le double de celle observée après une dose unique. **Effet des aliments sur l'absorption** : L'administration d'un comprimé de 50 mg avec un repas à haute teneur en lipides a diminué la C_{max} et l'AUC de respectivement 45 % et 17 %. Un repas à faible teneur en lipides a diminué la C_{max} et l'AUC du mirabegron de respectivement 75 % et 51 %. Dans les études de phase III, le mirabegron a été administré pendant ou en dehors des repas et s'est révélé bien toléré et efficace. Par conséquent, le mirabegron peut être pris pendant ou en dehors des repas à la dose recommandée. **Distribution** : Le mirabegron est fortement distribué. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (VAD) est d'environ 1 670 L. Le mirabegron est lié aux protéines plasmatiques (à 71 % environ) et présente une affinité modérée pour l'albumine et pour l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le mirabegron se distribue dans les érythrocytes. *In vitro*, les concentrations érythrocytaires de ¹⁴C-mirabegron ont été environ 2 fois supérieures aux concentrations plasmatiques. **Biotransformation** : Le mirabegron est métabolisé par plusieurs voies impliquant une désalkylation, une oxydation, une glucuroconjugaison (directe) et une hydrolyse des groupements amides. Après administration d'une dose unique de ¹⁴C-mirabegron, la molécule mère est le principal composant en circulation. Deux principaux métabolites ont été identifiés dans le plasma humain ; ce sont tous les deux des glycucoconjugués de phase II qui représentent 16 % et 11 % de l'exposition totale. Ces métabolites ne sont pas pharmacologiquement actifs. Sur la base d'études *in vitro*, il est peu probable que le mirabegron inhibe le métabolisme des médicaments concomitants métabolisés par les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2E1 du cytochrome P450 car il n'inhibe pas l'activité de ces enzymes aux concentrations cliniquement pertinentes. Le mirabegron n'est pas un inducteur du CYP1A2 ou des CYP3A. Il n'est pas prévu que le mirabegron entraîne une inhibition cliniquement pertinente du transport des médicaments par les TCO. Bien que les études *in vitro* semblent suggérer une contribution du CYP2D6 et du CYP3A4 dans le métabolisme oxydatif du mirabegron, les résultats *in vivo* indiquent que ces isoenzymes jouent un rôle limité dans l'élimination globale. Les études *in vitro* et *ex vivo* ont montré l'implication de la butyrylcholinestérase, de l'UGT et éventuellement de l'alcool déshydrogénase (ADH) dans le métabolisme du mirabegron, en plus des CYP3A4 et CYP2D6. **Polymorphisme du CYP2D6** : Après administration d'une dose unique de 160 mg d'une formulation de mirabegron à libération immédiate (LI) chez les volontaires sains ayant un génotype de métaboliseurs lents des substrats du CYP2D6 (servant de substituts pour l'inhibition du CYP2D6), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC_{inf} ont été plus élevées de 14 % et 19 % que chez les métaboliseurs rapides, ce qui indique que le polymorphisme génétique du CYP2D6 a un effet minimal sur l'exposition plasmatique moyenne au mirabegron. Une interaction du mirabegron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas prévue et n'a pas été étudiée. Aucune adaptation posologique du mirabegron n'est nécessaire en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez les patients qui sont des métaboliseurs lents pour le CYP2D6. **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 (Cl_R) est d'environ 13 L/h, soit près de 25 % de la Cl_{tot}. L'élimination rénale du mirabegron s'effectue essentiellement par sécrétion tubulaire active et filtration glomérulaire. L'excrétion urinaire du mirabegron sous forme inchangée est dose-dépendante et elle est de l'ordre de 6,0 % après une dose quotidienne de 25 mg à 12,2 % après une dose quotidienne de 100 mg. Après l'administration de 160 mg de ¹⁴C-mirabegron chez des volontaires sains, environ 55 % du radiomarqueur sont récupérés dans les urines et 34 % dans les fèces. Le mirabegron sous forme inchangée représente 45 % de la radioactivité urinaire, ce qui indique la présence de métabolites. Le mirabegron sous forme inchangée représente la majorité de la radioactivité fécale. **Age** : Après administration orale de doses répétées chez des volontaires âgés (≥ 65 ans), la C_{max} et l'AUC du mirabegron et de ses métabolites sont similaires à celles observées chez des volontaires plus jeunes (18 à 45 ans). **Sexe** : La C_{max} et l'AUC sont plus élevées d'environ 40 % à 50 % chez les femmes que chez les hommes. Les différences des valeurs de la C_{max} et de l'AUC observées entre les sexes ont été imputées aux différences de poids corporel et de biodisponibilité. **Appartenance ethnique** : L'appartenance ethnique n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du mirabegron. **Insuffisance rénale** : Après administration

MENTIONS LEGALES BETMIGA™
ML Betmiga 2018-1 / Juin 2018

d'une dose unique de 100 mg de Betmiga chez des volontaires présentant une insuffisance rénale légère (DFGe-MDRD de 60 à 89 mL/min/1,73 m²), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC sont augmentées respectivement de 6 % et 31 % par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe-MDRD de 30 à 59 mL/min/1,73 m²), les valeurs de la C_{max} et de l'AUC sont augmentées respectivement de 23 % et 66 %. Chez des volontaires présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe-MDRD de 15 à 29 mL/min/1,73 m²), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC sont supérieures de 92 % et 118 %. Le mirabegron n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m² ou chez les patients sous hémodialyse). **Insuffisance hépatique** : Après administration d'une dose unique de 100 mg de Betmiga chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC sont augmentées respectivement de 9 % et 19 % par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Chez des volontaires présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), les valeurs moyennes de la C_{max} et de l'AUC sont supérieures respectivement de 175 % et 65 %. La pharmacocinétique du mirabegron n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). **Données de sécurité préclinique** : Les études précliniques ont identifié des organes cibles sensibles à la toxicité du médicament qui concordent avec les observations cliniques. Des élévations transitoires des taux sanguins d'enzymes hépatiques et des modifications des hépatocytes (nécrose et diminution des particules de glycogène) ont été observées chez le rat. Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée chez le rat, le lapin, le chien et le singe. Les études de génotoxicité et de carcinogénicité n'ont pas mis en évidence de potentiel génotoxique ou cancérigène *in vivo*. Aucun effet sur la fécondité n'a été observé aux doses sub-létales [équivalentes à 19 fois la dose maximale humaine recommandée (DMHR)]. Les principales observations de l'étude de développement embryofœtal chez le lapin ont inclus des malformations cardiaques (dilatation de l'aorte, cardiomégalie) à des expositions systémiques 36 fois supérieures à celles observées à la DMHR. De plus, des malformations pulmonaires (absence d'un lobe pulmonaire accessoire) et l'augmentation des pertes post-implantation ont été observées chez le lapin à des expositions systémiques 14 fois supérieures à celles observées à la DMHR, alors que chez le rat, des ossifications réversibles ont été notées (côtes ondulées, ossification retardée, diminution du nombre de sternèbres, de métacarpes, ou de métatarses ossifiés) à des expositions systémiques 22 fois plus élevées que celles observées à la DMHR. La toxicité embryofœtale observée apparaît à des doses toxiques chez la mère. Les malformations cardiovasculaires observées chez le lapin se sont révélées être médiées par l'activation de l'adrénocepteur bêta 1. Les études pharmacocinétiques réalisées avec le mirabegron radiomarqué ont montré que la molécule mère et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la rate, à des concentrations environ 1,7 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques, 4 heures après la dose (voir rubrique « Fécondité, grossesse et allaitement »). **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients** : **Noyau du comprimé** : macrogol 8000 et 2000000, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluène, stéarate de magnésium ; **Pelliculage du noyau** : Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée : hypromellose 2910,6 mPa.s, macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172). Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée : hypromellose 2910,6 mPa.s, macrogol 8000, oxyde de fer jaune (E172). **Durée de conservation** : 3 ans. Durée de conservation après première ouverture du flacon : 6 mois. **Précautions particulières de conservation** : Pas de précautions particulières de conservation. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Plaquettes thermoformées Alu/Alu conditionnées en boîtes contenant 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ou 200 comprimés. Flacons en PEHD avec bouchon de sécurité enfants en polypropylène (PP) et gel de silice déshydratant contenant 90 comprimés. Chaque étui contient un flacon. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination** : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, PAYS-BAS. **Liste I. Numéro(s) d'autorisation de mise sur la marché** : AMM EU/1/12/809/001 - 018, CIP 34009 273 182 5 2 : BETMIGA 25 mg, comprimé à libération prolongée (boîte de 30) ; CIP : 34009 273 183 1 3 : BETMIGA 50 mg, comprimé à libération prolongée (boîte de 30). Agréé aux collectivités. **Date de première autorisation / de renouvellement de l'autorisation** : Date de première autorisation : 20/12/2012. Date du dernier renouvellement : 18/09/2017. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Septembre 2017. **Nom et adresse du représentant local** : Astellas Pharma, 26 quai Charles Pasqua - 92300 Levallois Perret - Tél Information médicale (Numéro Vert) : 0 800 008 619 – Tél Standard et Pharmacovigilance : 01.55.91.75.00, Fax : 01 55 91 75 69.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.emea.eu.int/> ML BETMIGA 2018-1 (Juin 2018)

Les mentions obligatoires sont accessibles sur la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>) ou sur le site www.astellas.fr au niveau de la section « Nos Produits ». Vous pouvez aussi les retrouver en utilisant le flashcode ci-après :



Astellas Pharma France s'engage à respecter la Charte et le Référentiel de l'information promotionnelle. Nos délégués sont à votre disposition pour vous présenter nos règles de déontologie et répondre à toute question dans ce domaine. Vous pouvez vous adresser à notre Pharmacien Responsable, 26 quai Charles Pasqua - 92300 Levallois Perret, pour nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale

Les conventions conclues avec les professionnels de santé, les avantages offerts et rémunérations versées d'un montant unitaire supérieur ou égal à dix euros TTC sont rendus publics sur le site gouvernemental www.transparence.sante.gouv.fr selon les modalités légales en vigueur.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par Astellas Pharma France ayant pour finalité la gestion des relations et échanges avec vous en fonction de vos centres d'intérêts, les opérations de communication (par email, courrier, fax, SMS ou téléphone) de nature promotionnelle, médicale ou scientifique, pour vous convier à des manifestations, ainsi que pour vous proposer de participer à des enquêtes ou études de marché ; l'activité de prospection et d'information promotionnelle conformément à la Charte et au Référentiel de certification de la Haute Autorité de Santé, ainsi que la gestion de vos remarques ou observations relatives à la qualité de l'information délivrée par Astellas Pharma France.

Vous pouvez vous opposer au traitement de vos données et demander à être retiré de notre base « prospects » sans avoir à vous justifier.

Lorsque vous acceptez les actions d'information promotionnelle de la part d'Astellas Pharma France, les traitements qui relèvent d'une obligation légale d'Astellas Pharma France (par exemple la planification et la traçabilité des interactions entre Astellas Pharma France et vous) ne peuvent pas faire l'objet d'une demande d'effacement ou d'opposition. Dans l'éventualité où votre entretien avec un représentant d'Astellas Pharma France serait suivi d'un repas impromptu, vos données feront l'objet d'un traitement à des fins de respect du dispositif « anti-cadeaux » et de transparence des liens d'intérêt. Veuillez consulter la mention d'information prévue à cet effet sur la feuille d'émargement qui vous est remise par votre interlocuteur Astellas Pharma France.

Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'effacement de vos données, d'un droit à la limitation du traitement, ainsi que du droit de définir des directives relatives au sort de vos données après votre décès. Vous pouvez exercer vos droits aux coordonnées suivantes : par courriel : privacy@astellas.com ou par courrier : Astellas -Département Ethique et compliance – 26, quai Charles Pasqua - CS 90067 - 92309 Levallois-Perret - France.

Pour une information complète relative au traitement de vos données, veuillez consulter notre site internet : www.astellas.fr/mentions-dinformations/ et/ou

