

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

PrAPO-MIRABEGRON

Comprimés de mirabegron à libération prolongée

25 mg et 50 mg

Agoniste sélectif du récepteur bêta 3-adrénergique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
Canada M9L 1T9

Date de préparation :
30 janvier 2026

N° de contrôle de la présentation : 292903

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	25
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
ESSAIS CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	39
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	45
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	47

Pr APO-MIRABEGRON

Comprimés de mirabegron à libération prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée : 25 mg, 50 mg	Acide ascorbique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium FD&C rouge no 40 (25 mg), laque d'aluminium indigotine, laque d'aluminium jaune D&C no 10, laque d'aluminium jaune soleil, oxyde de polyéthylène, polyéthylèneglycol, et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-MIRABEGRON (comprimés de mirabegron à libération prolongée) est indiqué pour le traitement de l'hyperactivité vésicale (HV) se caractérisant par des symptômes d'urgenterie, d'incontinence d'urgence et de fréquence mictionnelle accrue.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Parmi les 5 648 patients qui ont reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée lors des études de phases II et III, 2 029 (35,9 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 557 (9,9 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été constatée au cours de ces études entre les patients de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus quant à l'innocuité ou l'efficacité.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de comprimés de mirabegron à libération prolongée n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

CONTRE-INDICATIONS

APO-MIRABEGRON est contre-indiqué chez :

- les patients présentant une hypertension grave non maîtrisée, définie comme une tension systolique ≥ 180 mm Hg ou une tension diastolique ≥ 110 mm Hg;
- les femmes enceintes;
- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, ou à l'un ou l'autre des

excipients de la préparation ou à un élément de son contenant. Pour obtenir la liste complète des excipients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Dans une étude de 52 semaines sur l'innocuité à long terme, des effets indésirables graves de type néoplasique ont été signalés chez 0,1 %, 1,3 % et 0,5 % des patients recevant du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg, du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg et un témoin actif une fois par jour, respectivement. Des néoplasmes, dont un cancer du sein, un néoplasme malin du poumon et un cancer de la prostate, ont été signalés chez deux patients traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg.

Lors d'une étude clinique menée au Japon, on a rapporté un seul cas de syndrome de Stevens-Johnson qui s'est caractérisé par une augmentation du taux sérique d'ALT, d'AST et de bilirubine chez un patient ayant reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg ainsi qu'un médicament à base de plantes médicinales (Kyufu Gold) (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Dans une étude d'une durée de 52 semaines sur l'innocuité à long terme, le taux sérique d'ALT/AST a augmenté de plus de 10 fois par rapport au départ chez deux patients (0,3 %) traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg. Ces marqueurs sont par la suite retombés à la valeur de départ pendant que les deux patients poursuivaient leur traitement par le comprimés de mirabegron à libération prolongée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Appareil cardiovasculaire

Allongement de l'intervalle QTc : Le traitement par le comprimés de mirabegron à libération prolongée a été associé à un allongement dépendant de la dose de l'intervalle QTc qui s'est révélé plus prononcé chez les femmes. À la dose thérapeutique maximale recommandée de 50 mg, la plus grande différence moyenne par rapport au placebo sur le plan de l'intervalle QTc était < 5 ms chez les patients de sexe masculin et féminin en bonne santé à l'état d'équilibre (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque et Hémodynamie). Ces observations doivent entrer en ligne de compte lors de la prise de décisions cliniques concernant la prescription d'APO-MIRABEGRON à des patients ayant des antécédents avérés d'allongement de l'intervalle QT, de facteurs de risque de torsade de pointes (p. ex., l'hypokaliémie), ou chez les patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir Interactions médicament-médicament, Médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT/QTc).

Tension artérielle : Le comprimés de mirabegron à libération prolongée peut augmenter la tension artérielle. On doit mesurer la tension artérielle au début du traitement, et régulièrement pendant le traitement par APO-MIRABEGRON, surtout chez les patients atteints d'hypertension. Le mirabegron n'a pas été étudié chez les patients présentant une hypertension grave non maîtrisée (tension artérielle systolique \geq 180 mm Hg et/ou tension artérielle diastolique \geq 110 mm Hg) et, par conséquent, n'est pas recommandé chez cette population de patients (voir CONTRE-INDICATIONS). Dans une étude menée auprès de volontaires en bonne santé, le comprimés de

mirabegron à libération prolongée a été associé à des augmentations proportionnelles à la dose de la tension artérielle systolique/diastolique en position couchée. À la dose maximale recommandée de 50 mg, l'augmentation moyenne maximale de la tension artérielle systolique/diastolique était d'environ 4,0/3,7 mm Hg supérieure à celle du placebo. Lors des essais cliniques, chez les patients atteints d'HV, le mirabegron a été associé à une augmentation de la tension artérielle systolique et diastolique d'environ 0,5 à 1 mm Hg par rapport au placebo. L'augmentation de la tension artérielle systolique et diastolique était réversible dès l'arrêt du traitement (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et Hémodynamie, Effets sur la fréquence du pouls et la tension artérielle chez des patients souffrant d'HV).

Élévation de la fréquence cardiaque : Le comprimés de mirabegron à libération prolongée est associé à une élévation de la fréquence cardiaque correspondant à une augmentation de la dose (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et Hémodynamie). Dans une étude menée chez des volontaires en bonne santé, le comprimés de mirabegron à libération prolongée était associé à une élévation de la fréquence cardiaque dépendante de la dose. À la dose maximale recommandée de 50 mg, l'élévation moyenne maximale de la fréquence cardiaque était d'environ 8,5 bpm chez les femmes et de 5,5 bpm chez les hommes à l'état d'équilibre. Lors des essais cliniques, une élévation moyenne de la fréquence cardiaque d'environ 1 bpm par rapport au placebo a été observée chez les patients atteints d'HV qui ont reçu la dose maximale recommandée de 50 mg de comprimés de mirabegron à libération prolongée, cette élévation étant toutefois réversible dès l'arrêt du traitement. En conséquence, il faut faire preuve de prudence lorsqu'APO-MIRABEGRON est administré à des patients qui présentent des antécédents de cardiopathie ischémique ou de tachyarythmie.

Système endocrinien et métabolisme

CYP2D6 : Étant donné que le mirabegron est un inhibiteur modéré du CYP2D6, l'exposition systémique aux substrats du CYP2D6, comme le métoprolol et la désipramine, augmente lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec le mirabegron (≥ 100 mg). La prudence est donc de mise lorsque le mirabegron est administré en concomitance avec ces médicaments, car une surveillance appropriée et un ajustement de la posologie pourraient s'avérer nécessaires, surtout pour les médicaments à index thérapeutique étroit qui sont métabolisés par le CYP2D6. La dose d'APO-MIRABEGRON ne doit pas dépasser 25 mg lorsqu'il est administré en concomitance avec des médicaments à index thérapeutique étroit, comme la flécaïnide et la propafénone (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Appareil génito-urinaire

Rétention urinaire : Des cas de rétention urinaire ont été rapportés dans le cadre d'études post-commercialisation chez des patients sous mirabegron, chez des patients présentant une obstruction du col vésical (OCV) et chez des patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement de l'HV. APO-MIRABEGRON doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une OCV cliniquement significative. APO-MIRABEGRON doit également être administré avec prudence aux patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement de l'HV (voir EFFETS INDÉSIRABLES,

Effets indésirables signalés après la commercialisation, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Le comprimés de mirabegron à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) et, par conséquent, n'est pas recommandé chez cette population de patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la dose quotidienne d'APO-MIRABEGRON ne doit pas dépasser 25 mg. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).

Immunitaire

On a rapporté un œdème de Quincke atteignant le visage, les lèvres, la langue ou le larynx avec le comprimés de mirabegron à libération prolongée. Dans certains cas, l'œdème de Quincke est apparu après la première dose. Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés quelques heures après la première dose ou à la suite de doses multiples. L'œdème de Quincke associé à l'enflure des voies respiratoires supérieures peut mettre en danger la vie du patient. Si la langue, l'hypopharynx ou le larynx sont atteints, cesser promptement l'administration d'APO-MIRABEGRON et instaurer un traitement adéquat et/ou les mesures nécessaires pour dégager les voies aériennes (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonction ophtalmologique

Des examens ophtalmologiques doivent être réalisés régulièrement pendant le traitement par APO-MIRABEGRON chez les patients atteints de glaucome. Dans une étude sur des volontaires en bonne santé, l'administration d'une dose de 100 mg de mirabegron par jour n'était pas associée à une élévation de la pression intraoculaire (PIO) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Effet sur la PIO).

Fonction rénale

Le comprimés de mirabegron à libération prolongée n'a pas été étudié chez les patients présentant une néphropathie en phase terminale ($CL_{cr} < 15$ mL/min ou $DFGe < 15$ mL/min/1,73 m² ou les patients qui dépendent de l'hémodialyse) et, par conséquent, n'est pas recommandé chez cette population de patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (CL_{cr} de 15 à 29 mL/min ou $DFGe$ de 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la dose quotidienne d'APO-MIRABEGRON ne doit pas dépasser 25 mg. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (CL_{cr} de 30 à 89 mL/min ou $DFGe$ de 30 à 89 mL/min/1,73 m²) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques,

Insuffisance rénale).

Fonction sexuelle/reproduction

Dans des études menées chez l'animal, l'indice de fertilité chez les femelles était de 88 % (soit 2 des 17 animaux étaient infertiles), alors que chez les mâles, on n'a noté aucun effet sur la fertilité à des doses non létales (voir TOXICOLOGIE). Toutefois, en raison de la courte durée de la période de traitement, le risque d'effets sur la fertilité chez les mâles ne peut être exclu (voir TOXICOLOGIE).

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude suffisante et bien contrôlée visant à évaluer les effets du comprimés de mirabegron à libération prolongée auprès de femmes enceintes n'a été menée.

Dans des études de toxicité sur le développement embryofœtal chez l'animal, on a noté une incidence accrue de côtes ondulées, d'hypertrophie de l'aorte, de cardiomégalie et de diminution du poids corporel des fœtus. Le mirabegron ne s'est pas montré tératogène (voir TOXICOLOGIE).

Étant donné que les essais précliniques de la toxicité sur la reproduction ne permettent pas toujours de prédire les effets de la toxicité sur la reproduction humaine, on recommande d'éviter d'utiliser APO-MIRABEGRON chez les femmes enceintes (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent : Le mirabegron est excrété dans le lait des rongeurs et, par conséquent, on prédit qu'il est présent dans le lait humain. Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'effet du mirabegron sur la production de lait chez l'humain, sa présence dans le lait maternel humain ou ses effets sur un enfant allaité. En raison des risques d'effets indésirables graves chez les nourrissons qui allaitent, APO-MIRABEGRON ne doit pas être administré durant l'allaitement.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du comprimés de mirabegron à libération prolongée chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

Gériatrie (≥ 65 ans) : Dans l'ensemble, aucune différence n'a été constatée au cours de ces études entre les patients de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus quant à l'innocuité ou l'efficacité. Parmi les 5 648 patients qui ont reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée lors des études de phases II et III, 2 029 (35,9 %) étaient âgés de 65 ans ou plus, et 557 (9,9 %) étaient âgés de 75 ans ou plus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquents (0,2 %) entraînant l'abandon du traitement par le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg ou à 50 mg lors des études 178-CL-046, -047 et -074 étaient les nausées, les céphalées, l'hypertension, la diarrhée, la constipation,

les étourdissements et la tachycardie. La fibrillation auriculaire (0,2 %) et le cancer de la prostate (0,1 %) ont été signalés comme effets indésirables graves chez plus d'un patient et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

Dans l'étude 178-CL-049, chez les patients traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg à raison d'une fois par jour, les réactions indésirables ayant motivé l'abandon du traitement signalées chez plus de deux patients et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe sous témoin actif incluaient : la constipation (0,9 %), les céphalées (0,6 %), les étourdissements (0,5 %), l'hypertension (0,5 %), la sécheresse oculaire (0,4 %), les nausées (0,4 %), la vision trouble (0,4 %) et l'infection des voies urinaires (0,4 %). Les effets indésirables graves signalés chez au moins deux patients et dont la fréquence dépassait celle observée dans le groupe sous témoin actif comprenaient l'accident vasculaire cérébral (0,4 %) et l'arthrose (0,2 %).

Dans l'étude 178-CL-049, des effets indésirables graves de type néoplasique ont été signalés chez 0,1 %, 1,3 % et 0,5 % des patients recevant du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg, du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg et un témoin actif une fois par jour, respectivement. Des néoplasmes, dont un cancer du sein, un néoplasme malin du poumon et un cancer de la prostate, ont été signalés chez deux patients traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg.

Dans l'étude 178-CL-049, le taux sérique d'ALT/AST a augmenté de plus de 10 fois par rapport au départ chez deux patients (0,3 %) traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg. Ces marqueurs sont par la suite retombés à la valeur de départ pendant que les deux patients poursuivaient leur traitement par le comprimés de mirabegron à libération prolongée.

Lors d'une étude clinique menée au Japon, on a rapporté un seul cas de syndrome de Stevens-Johnson qui s'est caractérisé par une augmentation du taux sérique d'ALT, d'AST et de bilirubine chez un patient ayant reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg ainsi qu'un médicament à base de plantes médicinales (Kyufu Gold).

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lors de trois études d'une durée de 12 semaines à double insu, contrôlées par placebo, sur l'innocuité et l'efficacité menées chez des patients souffrant d'hyperactivité vésicale (les études 178-CL-046, -047 et -074), l'innocuité du comprimés de mirabegron à libération prolongée a été évaluée chez 2 736 patients (voir PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, ESSAIS CLINIQUES). Dans l'étude 178-CL-046, un témoin actif a

également été administré. Dans les études combinées (178-CL-046, -047 et -074), 432 patients ont reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg, 1 375 ont reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg et 929 ont reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg une fois par jour. Dans ces études, la majorité des patients étaient de race blanche (94 %) et de sexe féminin (72 %) et la moyenne d'âge était de 59 ans (intervalle de 18 à 95 ans).

Le comprimés de mirabegron à libération prolongée a également été évalué sur le plan de l'innocuité chez 1 632 patients qui ont reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg une fois par jour (n = 812 patients) ou du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg (n = 820 patients) dans le cadre d'une étude d'un an, à répartition aléatoire, à dose fixe, à double insu, contrôlée par médicament actif, portant sur l'innocuité et menée chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale (étude 178-CL-049), dont 731 avaient reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée lors d'une étude précédente d'une durée de 12 semaines. Dans l'étude 178-CL-049, 1 385 patients ont reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée en continu pendant au moins 6 mois, 1 311 patients ont reçu du mirabegron pendant au moins 9 mois et 564 patients ont reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée pendant au moins un an.

Le Tableau 1 dresse la liste des réactions indésirables, tirées de tous les effets indésirables, signalés lors des études de phase III (178-CL-046, -047, -074) à une incidence supérieure à celle du placebo et chez 1 % ou plus des patients traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg ou à 50 mg une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 12 semaines. Les réactions indésirables signalées le plus souvent (à une fréquence supérieure à 2 % des patients traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée et supérieure à celle du placebo) étaient l'hypertension, la rhinopharyngite, l'infection des voies urinaires et les céphalées.

Tableau 1 – Effets indésirables observés à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo chez ≥ 1 % des patients souffrant d'HV et traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée lors des études de phase III d'une durée de 12 semaines

	Placebo (%)	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg (%)	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg (%)
Nombre de patients	1 380	432	1 375
Hypertension*	7,6	11,3	7,5
Rhinopharyngite	2,5	3,5	3,9
Infection des voies urinaires	1,8	4,2	2,9
Céphalées	3,0	2,1	3,2
Constipation	1,4	1,6	1,6
Infection des voies respiratoires supérieures	1,7	2,1	1,5

	Placebo (%)	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg (%)	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg (%)
Nombre de patients	1 380	432	1 375
Arthralgie	1,1	1,6	1,3
Diarrhée	1,3	1,2	1,5
Tachycardie	0,6	1,6	1,2
Douleur abdominale	0,7	1,4	0,6
Fatigue	1,0	1,4	1,2

* Comprend la tension artérielle signalée comme étant supérieure aux valeurs normales, et la tension artérielle supérieure à la valeur de départ signalée principalement chez les patients souffrant d'hypertension au début du traitement.

Le Tableau 2 dresse la liste des taux de réactions indésirables les plus fréquentes, tirées de tous les effets indésirables signalés chez les patients traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg pendant une période allant jusqu'à 52 semaines (178-CL-049). Les réactions indésirables signalées le plus fréquemment (> 3 % des patients traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée) étaient l'hypertension, l'infection des voies urinaires, les céphalées et la rhinopharyngite.

Tableau 2 : Pourcentage de patients présentant des réactions indésirables, tirées de tous les effets indésirables signalés chez plus de 2 % des patients traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg une fois par jour lors d'une étude de 52 semaines sur l'innocuité à long terme (178-CL-049)

	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg (%)	Toltérodine LP à 4 mg (%)
Nombre de patients	812	812
Hypertension	9,2	9,6
Infection des voies urinaires	5,9	6,4
Céphalées	4,1	2,5
Rhinopharyngite	3,9	3,1
Dorsalgie	2,8	1,6
Constipation	2,8	2,7
Sécheresse buccale	2,8	8,6
Étourdissements	2,7	2,6
Sinusite	2,7	1,5
Grippe	2,6	3,4
Arthralgie	2,1	2,0
Cystite	2,1	2,3

Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques, à une moindre fréquence

Parmi les autres effets indésirables signalés chez moins de 1 % des patients souffrant d’HV et traités par le comprimés de mirabegron à libération prolongée lors des trois études de phase III à double insu et contrôlées par placebo d’une durée de 12 semaines figurent :

Troubles cardiaques : palpitations, fibrillation auriculaire, élévation de la tension artérielle (voir MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque et Hémodynamie)

Troubles oculaires : œdème des paupières, glaucome (voir MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie)

Troubles gastro-intestinaux : dyspepsie, gastrite, distension abdominale

Infections et infestations : sinusite, rhinite

Investigations : élévation des taux de GGT, d’AST, d’ALT et de LDH

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : enflure des articulations

Troubles rénaux et urinaires : lithiase rénale, douleur à la vessie

Troubles de l’appareil reproducteur et troubles mammaires : prurit vulvo-vaginal, infection vaginale

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : urticaire, vascularite leucocytoclasique, éruption cutanée, prurit, purpura, œdème des lèvres

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Étant donné que ces effets ont été signalés spontanément partout dans le monde après la commercialisation du médicament, à partir d’une population de taille inconnue, il est impossible de déterminer avec précision la fréquence des effets et le lien de causalité entre le mirabegron et ces effets.

Les effets suivants ont été signalés en lien avec l’utilisation du mirabegron depuis sa commercialisation à l’échelle mondiale :

Troubles gastro-intestinaux : constipation, diarrhée, nausées

Troubles du système nerveux : étourdissements, céphalées

Troubles rénaux et urinaires : rétention urinaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : œdème de Quincke atteignant le visage, les lèvres, la langue, ou le larynx avec ou sans symptômes respiratoires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS); prurit

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées afin d’évaluer l’effet des médicaments administrés conjointement sur la pharmacocinétique du mirabegron et l’effet du mirabegron sur la pharmacocinétique des médicaments administrés conjointement (p. ex., kétoconazole, rifampine, solifénacine, tamsulosine et les contraceptifs oraux) (voir Interactions

médicament-médicament). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le mirabegron.

Chez des patients en bonne santé qui, en raison de leur génotype, métabolisent lentement les substrats du CYP2D6 (utilisés comme marqueur de substitution pour l'inhibition du CYP2D6), la C_{max} et l' ASC_{inf} moyennes d'une dose unique de 160 mg d'une préparation orale de mirabegron à libération immédiate étaient de 14 % et de 19 % plus élevées que celles observées chez des métaboliseurs rapides, ce qui indique que le polymorphisme génétique du CYP2D6 n'a qu'une incidence minimale sur l'exposition plasmatique moyenne au mirabegron. L'interaction du mirabegron avec un inhibiteur connu du CYP2D6 n'est pas prévue et n'a pas été étudiée. Il n'y a pas lieu d'ajuster la dose de mirabegron lorsqu'il est administré avec des inhibiteurs du CYP2D6 ou chez des patients qui métabolisent lentement le CYP2D6. L'administration du mirabegron (dose unique de 100 mg) conjointement avec le puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp connu sous le nom de kétoconazole (400 mg par jour) chez des volontaires en bonne santé a donné lieu à une exposition plus élevée au mirabegron (C_{max} plus élevée de 45 % et ASC_{tau} plus élevée de 81 %). La co-administration de rifampine (600 mg/jour), un puissant inducteur du CYP3A et de la P-gp, a entraîné une diminution de 35 % de la C_{max} et une diminution de 44 % de l' ASC_{inf} du mirabegron (100 mg/jour). Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de mirabegron lorsqu'il est administré conjointement avec le kétoconazole, la rifampine ou d'autres modulateurs du CYP3A ou de la P-gp.

Médicaments métabolisés par le CYP2D6

Le mirabegron est un inhibiteur modéré du CYP2D6. Des doses quotidiennes multiples de 160 mg de mirabegron (administré en tant que préparation à libération immédiate) ont donné lieu à une augmentation de 90 % de la C_{max} et à une augmentation de 229 % de l' ASC_{inf} d'une seule dose de 100 mg du substrat du CYP2D6 connu sous le nom de métoprolol. Des doses quotidiennes multiples de 100 mg de mirabegron ont donné lieu à une augmentation de 79 % de la C_{max} et à une augmentation de 241 % de l' ASC_{inf} d'une seule dose de 50 mg du substrat du CYP2D6 connu sous le nom de désipramine. La prudence est de mise lors de l'administration du mirabegron conjointement avec cette classe de médicaments, car une surveillance appropriée et un ajustement de la posologie pourraient s'avérer nécessaires. La dose d'APO-MIRABEGRON ne doit pas dépasser 25 mg lorsqu'il est co-administré avec des substrats du CYP2D6 à index thérapeutique étroit, comme la flécaïnide et la propafénone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Digoxine

Le mirabegron est un inhibiteur faible de la P-gp. Des doses multiples de 100 mg de mirabegron une fois par jour ont entraîné une augmentation de 29 % de la C_{max} d'une seule dose de 0,25 mg de digoxine, alors que l' ASC_{dem} a augmenté de 27 %. Chez les patients qui amorcent un traitement associant le mirabegron et la digoxine, la dose la plus faible de digoxine doit être prescrite initialement. La concentration sérique de digoxine doit être surveillée et utilisée pour l'ajustement de la dose de digoxine afin d'obtenir l'effet clinique désiré. La possibilité que le mirabegron agisse comme inhibiteur de la P-gp doit être prise en considération lorsque l'APO-MIRABEGRON est associé à des substrats sensibles de la P-gp, par exemple le dabigatran.

Warfarine

La C_{\max} moyenne de la S- et la R-warfarine a augmenté d'environ 4 %, et l'ASC d'environ 9 %, lorsqu'elle est administrée en dose unique de 25 mg à la suite de doses multiples de 100 mg de mirabegron. Après l'administration d'une dose unique de 25 mg de warfarine, le mirabegron n'a eu aucun effet sur les critères d'évaluation pharmacodynamiques de la warfarine, tels que le rapport international normalisé (RIN) et le temps de prothrombine. Toutefois, l'effet du mirabegron sur des doses multiples de warfarine et sur les critères d'évaluation pharmacodynamiques de la warfarine tels que le RIN et le temps de prothrombine n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation approfondie.

Interactions médicament-médicament

Études *in vitro*

L'effet des autres médicaments sur le mirabegron : Le mirabegron est transporté et métabolisé par de multiples voies. Le mirabegron est un substrat du CYP3A4, du CYP2D6, de la butyrylcholinestérase, de l'UGT, du transporteur d'efflux glycoprotéine P (P-gp), du polypeptide transporteur d'anions organiques 1A2 (OATP1A2) et des transporteurs d'influx de cations organiques (OCT) OCT1, OCT2 et OCT3. Les sulfamides hypoglycémifiants (sulfonylurées) comme le glibenclamide (un substrat du CYP3A4), le gliclazide (un substrat du CYP2C9 et du CYP3A4) et le tolbutamide (un substrat du CYP2C9) n'ont eu aucun effet sur le métabolisme *in vitro* du mirabegron.

L'effet du mirabegron sur les autres médicaments : Des études sur le mirabegron au moyen de microsomes hépatiques humains et d'enzymes humaines recombinantes CYP ont montré que le mirabegron est un inhibiteur modéré et dépendant du temps du CYP2D6, et un inhibiteur faible du CYP3A. Le mirabegron est peu susceptible d'inhiber le métabolisme des médicaments administrés conjointement qui sont métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 suivantes : CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2E1, car le mirabegron n'a pas inhibé l'activité de ces enzymes à des concentrations cliniquement pertinentes. Le mirabegron n'a pas stimulé l'activité du CYP1A2 ou du CYP3A. Le mirabegron a inhibé le transport des médicaments médié par la P-gp à des concentrations élevées. On prédit que le mirabegron n'inhibera pas de façon cliniquement pertinente le transport des médicaments médié par les OCT. Le mirabegron n'a eu aucun effet sur le métabolisme du glibenclamide ou du tolbutamide.

Études *in vivo*

L'effet de l'administration concomitante de médicaments sur la pharmacocinétique du mirabegron et l'effet du mirabegron sur la pharmacocinétique de médicaments administrés conjointement ont été étudiés lors d'études à dose unique et à doses multiples. La majorité des interactions médicament-médicament a été étudiée au moyen d'une dose de 100 mg de comprimés de mirabegron à libération prolongée, administrée sous la forme d'un comprimé à libération prolongée. Les études sur l'interaction du mirabegron avec le métoprolol et avec la metformine ont été effectuées au moyen d'une préparation orale à libération immédiate de 160 mg.

L'effet du kétoconazole, de la rifampicine, de la solifénacine, de la tamsulosine et de la metformine sur l'exposition systémique au mirabegron est présenté à la Figure 1.

L'effet du mirabegron sur le métoprolol, la désipramine, les contraceptifs oraux combinés-COC (éthinyloestradiol-EE, lévonorgestrel-LNG), la solifénacine, la digoxine, la warfarine, la tamsulosine et la metformine est présenté à la Figure 2.

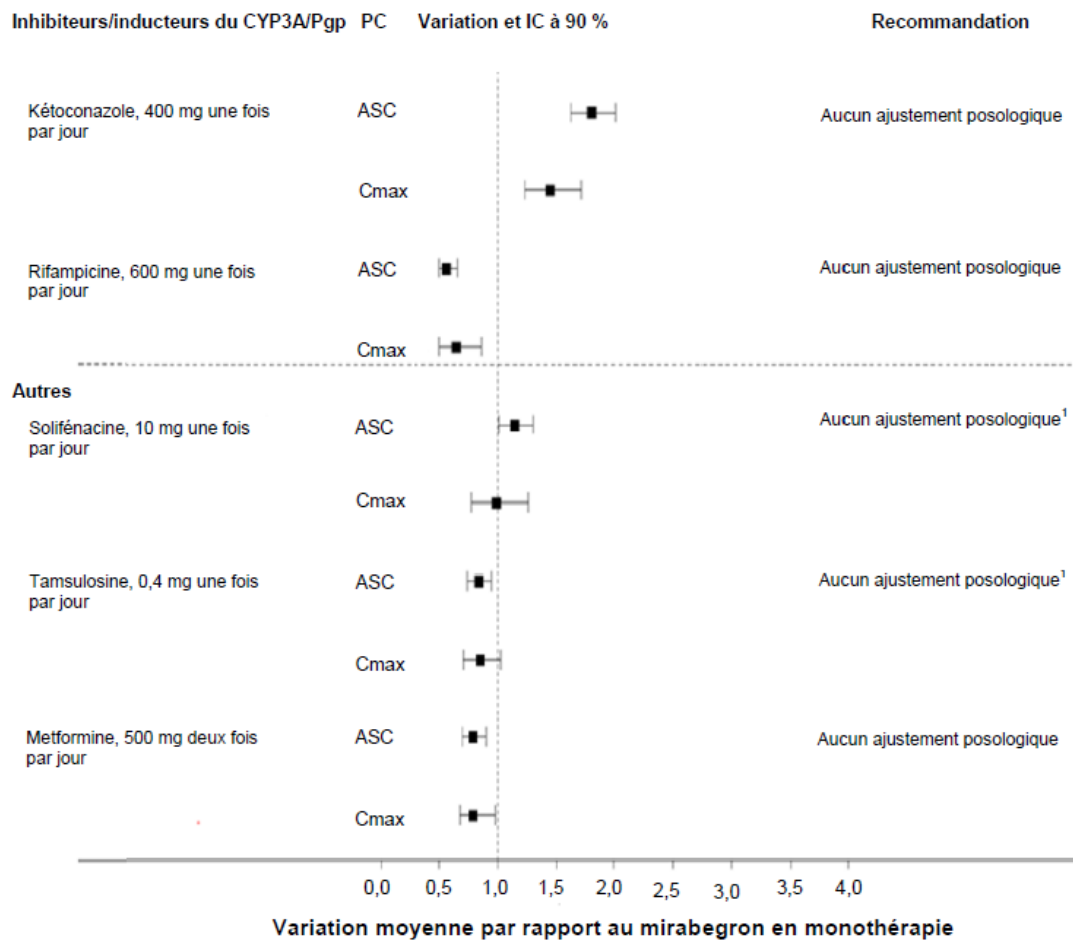
Dans ces études, la plus grande augmentation de l'exposition systémique au mirabegron a été observée lors de l'étude sur les IMM du kétoconazole. En tant qu'inhibiteur puissant du CYP3A4, le kétoconazole a augmenté la C_{\max} du mirabegron de 45 % et l'ASC du mirabegron de 80 % à la suite de l'administration de doses multiples de 400 mg de kétoconazole pendant 9 jours avant l'administration d'une dose unique de 100 mg de mirabegron chez 23 sujets de sexe masculin et féminin en bonne santé.

En tant qu'inhibiteur modéré du CYP2D6, le mirabegron a augmenté l'exposition systémique au métoprolol et à la désipramine :

- Le mirabegron a augmenté la C_{\max} du métoprolol de 90 % et l'ASC du métoprolol de 229 % après l'administration de doses multiples de 160 mg de mirabegron sous la forme de comprimés à libération immédiate à raison d'une fois par jour pendant 5 jours, et d'une dose unique de 100 mg de métoprolol en un seul comprimé chez 12 sujets de sexe masculin en bonne santé, lorsque ces comprimés ont été administrés avant ou en concomitance avec le mirabegron.
- Le mirabegron a augmenté la C_{\max} de la désipramine de 79 % et l'ASC de la désipramine de 241 % après l'administration de doses multiples de 100 mg de mirabegron une fois par jour pendant 18 jours, et d'une seule dose de 50 mg de désipramine chez 28 sujets de sexe masculin et féminin en bonne santé lorsqu'elles ont été administrées avant ou en concomitance avec le mirabegron.

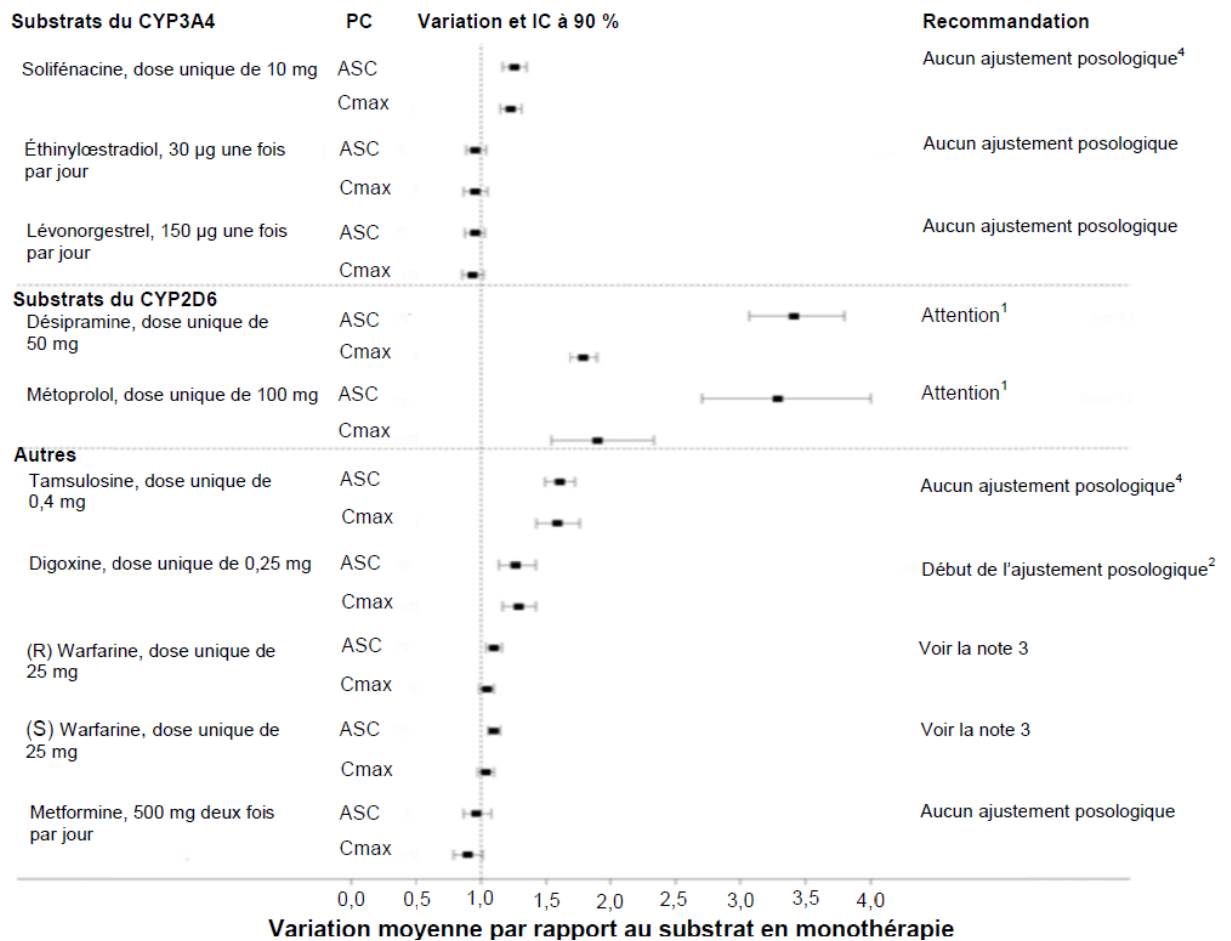
La dose d'APO-MIRABEGRON ne doit pas dépasser 25 mg lorsqu'il est administré conjointement avec des médicaments à index thérapeutique étroit qui sont métabolisés par le CYP2D6, comme la flécaïnide et la propafénone.

Figure 1 - Effet de médicaments administrés conjointement sur l'exposition au mirabegron et recommandation posologique



(1) Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit recommandé en cas d'administration concomitante avec la solifénacine ou la tamsulosine en raison de l'absence d'interactions pharmacocinétiques, l'APO-MIRABEGRON doit être administré avec prudence aux patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement de l'HV, et aux patients qui présentent une OCV cliniquement significative, à cause du risque de rétention urinaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Figure 2 - Effet du mirabegron sur l'exposition aux médicaments administrés conjointement



1) Étant donné que le mirabegron est un inhibiteur modéré du CYP2D6, l'exposition systémique aux substrats du CYP2D6, comme le métoprolol et la désipramine, augmente lorsqu'ils sont administrés conjointement avec le mirabegron (≥ 100 mg). La prudence est donc de mise lors de l'administration du mirabegron conjointement avec ces médicaments, car une surveillance appropriée et un ajustement de la posologie pourraient s'avérer nécessaires. La dose d'APO-MIRABEGRON ne doit pas dépasser 25 mg lorsqu'il est administré conjointement avec des médicaments à index thérapeutique étroit, comme la flécaïnide et la propafénone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu; et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

2) Chez les patients qui amorcent un traitement associant le mirabegron et la digoxine, la dose la plus faible de digoxine doit être prescrite initialement. La concentration sérique de digoxine doit être surveillée et utilisée pour l'ajustement de la dose de digoxine afin d'obtenir l'effet clinique désiré (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES Aperçu).

3) La warfarine a été administrée en une dose unique de 25 mg du racémate (un mélange de la R-warfarine et la S-warfarine). D'après cette étude à dose unique, le mirabegron n'a eu aucun effet sur les critères d'évaluation pharmacodynamiques de la warfarine, tels que le RIN et le temps de prothrombine. Toutefois, l'effet du mirabegron sur des doses multiples de warfarine et sur les critères d'évaluation pharmacodynamiques de la warfarine, tels que le RIN et le temps de prothrombine, n'a pas encore fait l'objet d'une évaluation approfondie (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Aperçu).

4) Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit recommandé en cas d'administration concomitante avec la solifénacine ou la tamsulosine en raison de l'absence d'interactions pharmacocinétiques, l'APO-MIRABEGRON

doit être administré avec prudence aux patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement de l'HV, et aux patients qui présentent une OCV, à cause du risque de rétention urinaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Médicaments qui élèvent la fréquence cardiaque ou la tension artérielle

La prudence s'impose lorsque l'APO-MIRABEGRON est administré conjointement avec d'autres médicaments qui élèvent également la fréquence cardiaque et/ou la tension artérielle (p. ex., les médicaments sympathomimétiques ou anticholinergiques). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et Hémodynamie.

Médicaments qui provoquent un allongement de l'intervalle QT/QTc

La prudence s'impose lorsque l'APO-MIRABEGRON est administré conjointement avec d'autres médicaments qui provoquent également un allongement de l'intervalle QTc, y compris les suivants, sans toutefois s'y limiter : les antiarythmiques de classe IA, IC et III; les antipsychotiques (p. ex., la chlorpromazine, le pimozide, l'halopéridol, le dropéridol, la ziprasidone); les antidépresseurs (p. ex., la fluoxétine, le citalopram, la venlafaxine), les antidépresseurs tricycliques/tétracycliques (p. ex., l'amitriptyline, l'imipramine, la maprotiline); les opioïdes (p. ex., la méthadone); les antibiotiques macrolides et leurs analogues (p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine, la télichromycine, le tacrolimus); les antibiotiques quinolones (p. ex., la moxifloxacine, la lévofloxacine, la ciprofloxacine); les antipaludiques (p. ex., la quinine, la chloroquine); les antifongiques azolés (p. ex., le kétoconazole, le fluconazole, le voriconazole); la dompéridone; les antagonistes du récepteur 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex., le dolasétron, l'ondansétron); les inhibiteurs de la tyrosine-kinase (p. ex., le sunitinib, le nilotinib, le lapatinib); les inhibiteurs des histones-désacétylases (p. ex., le vorinostat); les agonistes du récepteur bêta 2-adrénergique (p. ex., le salmétérol, le formotérol). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque et Hémodynamie.

Interactions médicament-aliments

Le mirabegron a montré une diminution de son exposition plasmatique par rapport à la consommation d'aliments qui dépendait du type de repas consommé (à faible ou à riche teneur en matières grasses). L'administration d'un comprimé de 50 mg conjointement avec un repas à riche teneur en matières grasses a réduit la C_{max} et l' ASC_{inf} du mirabegron de 45 % et 17 %, respectivement. Un repas à faible teneur en matières grasses a réduit la C_{max} et l' ASC_{inf} du mirabegron de 75 % et 51 %, respectivement. L'innocuité et l'efficacité du comprimés de mirabegron à libération prolongée ont été observées lors de son administration au cours des études de phase III soit avec ou sans nourriture. L'APO-MIRABEGRON peut donc être pris avec ou sans nourriture à la dose recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

À la dose thérapeutique proposée de 50 mg, l'APO-MIRABEGRON est peu susceptible d'avoir

une incidence sur la détermination du taux de protéines dans l'urine humaine. Une étude a évalué l'effet du mirabegron et de deux principaux métabolites sur l'analyse qualitative (par bandelette réactive pour les protéines) et quantitative des protéines dans l'urine humaine. À des concentrations d'urine de 0,1 mg/mL ou plus, le mirabegron a interféré avec l'analyse de bandelettes réactives aux protéines, en fonction du réactif utilisé et du système de lecture. L'ajout des deux principaux métabolites dans l'urine a montré des résultats comparables à l'ajout du mirabegron uniquement dans 4 sur 5 des bandelettes analysées. Le mirabegron et les deux principaux métabolites dans l'urine peuvent renforcer la détection sur la bandelette d'un échantillon d'urine contenant 50 mg/dL d'albumine. Le mirabegron et les deux principaux métabolites n'ont pas interféré avec une analyse quantitative des protéines dans l'urine. Si un résultat inattendu est obtenu lors d'une analyse par bandelette, il est recommandé de répéter l'analyse au moyen d'un essai quantitatif des protéines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés. L'âge des patients n'exerce pas d'influence significative sur la pharmacocinétique du mirabegron (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

APO-MIRABEGRON n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT) ou d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Pour les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ou d'une insuffisance hépatique modérée, voir Dose recommandée et ajustement posologique).

APO-MIRABEGRON n'est pas recommandé pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée et la dose thérapeutique habituelle d'APO-MIRABEGRON est de 25 mg, administrée une fois par jour, avec ou sans nourriture. Selon l'efficacité et la tolérabilité pour chaque patient, la dose peut être portée à une dose maximale recommandée de 50 mg, une fois par jour, avec ou sans nourriture. APO-MIRABEGRON à 25 mg est efficace dans les 8 semaines suivant la dose initiale (voir ESSAIS CLINIQUES).

La dose maximale recommandée de 50 mg, une fois par jour, ne doit pas être dépassée en raison des élévations de la biodisponibilité supérieures à la valeur proportionnelle à la dose (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Absorption), et d'une augmentation éventuelle du risque d'effets indésirables, graves ou autres (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

La dose d'APO-MIRABEGRON ne doit pas dépasser 25 mg, une fois par jour, avec ou sans nourriture chez les populations suivantes :

- Patients atteints d'une insuffisance rénale grave (CL_{cr} de 15 à 29 mL/min ou DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états

- pathologiques, Insuffisance rénale).
- Patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique).
 - Patients prenant des médicaments métabolisés par le CYP2D6 à index thérapeutique étroit, comme la flécaïnide et la propafénone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

APO-MIRABEGRON n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (IRT) ou d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal et Hépatique/biliaire/pancréatique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale et Insuffisance hépatique).

Dose oubliée

Si une dose est oubliée, le prochain comprimé doit être pris comme prévu. Les doses ne doivent pas être doublées pour compenser une dose oubliée.

Administration

APO-MIRABEGRON doit être pris une fois par jour, avec ou sans nourriture. Il doit être avalé entier avec de l'eau, et ne doit pas être mâché, divisé ni broyé.

SURDOSAGE

Le mirabegron a été administré à des volontaires en bonne santé à des doses uniques allant jusqu'à 400 mg. À cette dose, les effets indésirables signalés incluaient des palpitations (chez un sujet sur six) et une accélération de la fréquence du pouls excédant 100 bpm (chez trois sujets sur six). Des doses multiples de mirabegron allant jusqu'à 300 mg par jour administrées à des volontaires en bonne santé pendant dix jours ont entraîné une accélération de la fréquence du pouls et une augmentation de la tension artérielle systolique. En cas de surdosage, il convient d'instaurer un traitement symptomatique et de soutien. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller la fréquence du pouls, la tension artérielle et l'ECG.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mirabegron est un agoniste puissant et sélectif du récepteur bêta 3-adrénergique. Le mirabegron a entraîné le relâchement des muscles lisses de la vessie dans des tissus isolés de rats et d'humains, l'élévation de concentrations de l'AMPC dans les tissus vésicaux de rats et un effet relaxant sur des modèles fonctionnels des muscles de la vessie urinaire de rats. Dans des études

in vitro, le mirabegron a démontré une activité intrinsèque faible à l'égard des récepteurs humains clonés bêta 1- et bêta 2-adrénergiques. Toutefois, l'administration orale de fortes doses de mirabegron à des animaux laisse présager un risque d'activation croisée avec le récepteur bêta 1-adrénergique.

Le mirabegron a augmenté le volume mictionnel moyen et a diminué la fréquence des contractions vésicales qui n'entraînent pas de miction, sans avoir aucun effet sur la pression mictionnelle ni sur le volume d'urine résiduel dans des modèles d'hyperactivité vésicale chez des rats. Dans un modèle de singe, le mirabegron a entraîné une diminution de la fréquence mictionnelle. Ces résultats indiquent que le mirabegron augmente la capacité de stocker l'urine en stimulant les récepteurs bêta 3-adrénergiques dans la vessie. Des études sur des modèles animaux ont démontré que le mirabegron augmente la capacité vésicale.

La phase de remplissage de la vessie lors de laquelle l'urine s'accumule dans la vessie se caractérise par la prédominance de la stimulation des nerfs sympathiques. La noradrénaline est libérée au niveau des terminaisons nerveuses, ce qui provoque principalement l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques dans la musculature vésicale, et ensuite le relâchement des muscles lisses de la vessie.

Lors de la phase mictionnelle, la vessie est régulée principalement par le système nerveux parasympathique. L'acétylcholine, qui est libérée des terminaisons des nerfs pelviens, stimule les récepteurs cholinergiques M₂ et M₃, induisant la contraction vésicale. L'activation de la voie M₂ inhibe également l'élévation de la concentration de l'AMPc provoquée par le récepteur bêta 3-adrénergique. La stimulation du récepteur bêta 3-adrénergique n'interférerait donc pas avec la miction. Cela a été confirmé dans le cas de rats présentant une obstruction partielle de l'urètre, chez lesquels le mirabegron a diminué la fréquence des contractions qui n'entraînent pas de miction sans avoir aucun effet sur le volume mictionnel, sur la pression mictionnelle ni sur le volume d'urine résiduel.

Pharmacodynamie

Urodynamie

Les effets des comprimés de mirabegron à libération prolongée sur le débit maximal et sur la pression du détrusor au débit maximal ont été évalués lors d'une étude sur l'urodynamie menée chez 200 patients de sexe masculin présentant des symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) et une obstruction du col vésical (OCV). L'administration de comprimés de mirabegron à libération prolongée à des doses de 50 mg et à une dose suprathérapeutique de 100 mg une fois par jour pendant douze semaines n'avait aucune incidence sur le débit maximal ni sur la pression du détrusor au débit maximal (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une rétention urinaire a cependant été signalée dans le cadre de l'expérience post-commercialisation chez les patients traités par le mirabegron, chez les patients présentant une obstruction du col vésical (OCV) et chez les patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement de l'HV. L'APO-MIRABEGRON doit être administré avec prudence aux patients qui présentent une OCV cliniquement significative.

Électrophysiologie cardiaque et hémodynamie

Une étude d'évaluation ECG de type parallèle et croisé, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et par médicament actif a été menée chez des sujets en bonne santé (n = 164 de sexe masculin et 153 de sexe féminin) pour évaluer l'effet de doses orales répétées de comprimés de mirabegron à libération prolongée à la dose maximale recommandée (soit de 50 mg une fois par jour) et à deux doses suprathérapeutiques (de 100 et 200 mg une fois par jour) sur les paramètres de l'intervalle ECG. Les deux doses suprathérapeutiques de 100 mg et de 200 mg représentent une exposition de la C_{max} d'environ 2,9 et 8,4 fois plus élevée que celle de la dose maximale recommandée de 50 mg, respectivement. Des ECG ont été enregistrés à 18 intervalles de mesure au début du traitement et après 10 jours. Chaque niveau de dose de comprimés de mirabegron à libération prolongée était évalué dans des groupes de traitement distincts, chacun comprenant un groupe contrôlé par placebo (de type parallèle et croisé).

Les différences moyennes maximales par rapport au placebo sur l'intervalle QTcI (correction individuelle de la fréquence cardiaque) observées dans les sous-groupes de patients de sexe masculin et féminin étaient les suivantes :

Variation moyenne par rapport au départ de l'intervalle QTcI au jour 10, ajustée en fonction du placebo, avec un intervalle de confiance à 90 %

Dose	Sous-groupe de sexe féminin		Sous-groupe de sexe masculin	
	$\Delta\Delta QTc$ (ms)	Temps (h)	$\Delta\Delta QTc$ (ms)	Temps (h)
50 mg	4,5 (2,2; 6,8)	3,5	3,0 (0,9; 5,0)	4
100 mg	7,7 (5,7; 9,7)	4	4,6 (2,8; 6,5)	4
200 mg	10,4 (7,4; 13,4)	5	7,3 (5,2; 9,4)	4

Un allongement de la durée du QRS dépendant de la dose a également été observé. La différence moyenne maximale par rapport au placebo était de 0,6 ms (IC à 90 % : 0,3; 0,9) pour la dose de 50 mg, de 1,7 ms (IC à 90 % de 1,3, 2,1) pour la dose de 100 mg, et de 4,2 ms (IC à 90 % : 3,6; 4,8) pour la dose de 200 mg chez tous les sujets en général.

Le comprimés de mirabegron à libération prolongée a entraîné une élévation de la fréquence cardiaque sur l'ECG de manière proportionnelle à la dose pour l'intervalle posologique examiné, allant de 50 mg jusqu'à 200 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les différences moyennes maximales sur le plan de la fréquence cardiaque par rapport au placebo observées dans les sous-groupes de patients de sexe masculin et féminin étaient les suivantes :

Variation moyenne par rapport au départ de la fréquence cardiaque (bpm) au jour 10, ajustée en fonction du placebo, avec un intervalle de confiance à 90 %

Dose	Sous-groupe de sexe féminin		Sous-groupe de sexe masculin	
	$\Delta\Delta FC$ (bpm)	Temps (h)	$\Delta\Delta FC$ (bpm)	Temps (h)
50 mg	8,5 (6,3; 10,8)	5	5,5 (4,3; 6,7)	4,5
100 mg	13,6 (11,0; 16,2)	4	10,9 (8,7; 13,1)	8
200 mg	20,2 (18,3; 22,2)	5	14,4 (12,3; 16,5)	5

La tension artérielle a été évaluée avant l'administration de la dose et à 3, 6, 9, et 24 heures après la dose au jour 9. Le comprimés de mirabegron à libération prolongée était associé à une élévation dépendante de la dose de la tension artérielle systolique et diastolique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire).

Variation moyenne par rapport au départ de la tension artérielle systolique ($\Delta\Delta\text{TAS}$) et de la tension artérielle diastolique ($\Delta\Delta\text{TAD}$) au jour 9, ajustée en fonction du placebo, avec un intervalle de confiance à 90 % :

Dose	$\Delta\Delta\text{TAS}$ (mm Hg)	Temps (h)	$\Delta\Delta\text{TAD}$ (mm Hg)	Temps (h)
50 mg	4,0 (1,6; 6,4)	6	3,7 (1,9; 5,4)	6
100 mg	7,7 (5,6; 9,7)	3	4,8 (3,2; 6,3)	24
200 mg	11,6 (8,9; 14,3)	3	7,1 (5,3; 8,9)	24

Des doses quotidiennes d'APO-MIRABEGRON supérieures à 50 mg par jour ne sont pas recommandées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et SURDOSAGE).

Effets sur la fréquence du pouls et la tension artérielle chez des patients atteints d'HV

Lors des trois essais cliniques de phase III de 12 semaines à double insu contrôlés par placebo, une augmentation de la différence moyenne par rapport au placebo d'environ 1 bpm à l'égard de la fréquence du pouls et une augmentation d'environ 0,5 à 1 mm Hg au niveau de la tension artérielle systolique/diastolique ont été observées chez des patients souffrant d'HV (âge moyen de 59 ans) qui ont reçu du comprimés de mirabegron à libération prolongée à une dose de 50 mg une fois par jour. Les patients ont mesuré eux-mêmes leur tension artérielle et fréquence de pouls le matin, avant la prise de la dose unique quotidienne de comprimés de mirabegron à libération prolongée, et encore une fois dans l'après-midi. Environ 40 à 45 % des patients dans le cadre de ces études prenaient des médicaments antihypertenseurs. Les variations de la fréquence du pouls et de la tension artérielle sont réversibles dès l'arrêt du traitement.

Effet sur la pression intraoculaire (PIO)

L'administration d'une dose de 100 mg de comprimés de mirabegron à libération prolongée une fois par jour n'a pas eu pour effet d'élever la PIO chez des patients en bonne santé après 56 jours de traitement. Lors d'une étude de phase I qui évaluait l'effet du comprimés de mirabegron à libération prolongée sur la PIO en utilisant le tonomètre par aplanation de Goldman chez 310 patients en bonne santé, la dose de 100 mg de comprimés de mirabegron à libération prolongée n'était pas inférieure au placebo, quant au principal critère d'évaluation de la différence du traitement, sur le plan de la variation moyenne de la PIO moyenne chez les patients, entre le début de l'étude et le jour 56; la limite supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % de la différence du traitement entre le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg et le placebo était de 0,3 mm Hg.

Pharmacocinétique

Absorption : Après l'administration orale de mirabegron à des volontaires en bonne santé, le mirabegron atteint les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) environ 3,5 heures après

avoir été absorbé. Sa biodisponibilité absolue augmente de 29 % à une dose de 25 mg, à 35 % à une dose de 50 mg. La C_{max} et l'ASC moyennes augmentent de façon plus que proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique. Ce lien est plus manifeste à des doses supérieures à 50 mg. Dans l'ensemble de la population d'hommes et de femmes, un doublement de la dose de mirabegron, de 50 mg à 100 mg, a augmenté la C_{max} et l'ASC_{tau} d'environ 2,9 et 2,6 fois, respectivement, tandis qu'un quadruplement de la dose de mirabegron, de 50 mg à 200 mg, a augmenté la C_{max} et l'ASC_{tau} d'environ 8,4 et 6,5 fois. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes en moins de sept jours suivant l'administration de mirabegron une fois par jour. Après l'administration unique quotidienne, l'exposition plasmatique au mirabegron à l'état d'équilibre est environ le double de celle observée après l'administration d'une dose unique.

Effet de la prise de nourriture

L'administration d'un comprimé de 50 mg conjointement avec un repas à riche teneur en matières grasses a entraîné une réduction de la C_{max} et de l'ASC du mirabegron de 45 % et 17 %, respectivement. Un repas à faible teneur en matières grasses a entraîné une réduction de la C_{max} et de l'ASC du mirabegron de 75 % et 51 %, respectivement. L'innocuité et l'efficacité du mirabegron ont été démontrées lors de son administration avec ou sans nourriture, au cours d'études de phase III. L'APO-MIRABEGRON peut donc être pris avec ou sans nourriture à la dose recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : Le mirabegron est largement distribué dans l'organisme. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) est d'environ 1 670 L après l'administration par voie intraveineuse. Le mirabegron est lié (environ 71 %) aux protéines plasmatiques humaines, et démontre une affinité modérée pour l'albumine et l'alpha-1 glycoprotéine acide. Le mirabegron se distribue dans les érythrocytes. Selon une étude *in vitro*, les concentrations de mirabegron marqué au ^{14}C dans les érythrocytes étaient environ deux fois plus élevées que celles dans le plasma.

Métabolisme : Le mirabegron est métabolisé par de multiples voies comprenant la désalkylation, l'oxydation, la glucoronidation (directe) et l'hydrolyse de l'amide. Le mirabegron est le principal composant circulant après l'administration d'une dose unique de mirabegron marqué au ^{14}C . Deux principaux métabolites, qui ont été observés dans le plasma humain, sont des glucuronides de phase II qui représentent 16 % et 11 % de l'exposition totale, respectivement. Ces métabolites ne sont pas pharmacologiquement actifs. Bien que des études *in vitro* suggèrent que le CYP2D6 et le CYP3A4 jouent un rôle dans le métabolisme oxydatif du mirabegron, des résultats *in vivo* indiquent que ces isoenzymes ne jouent qu'un rôle limité dans l'élimination globale. Chez des patients en bonne santé qui, en raison de leur génotype, métabolisent lentement les substrats du CYP2D6 (utilisés comme marqueur de substitution pour l'inhibition du CYP2D6), la C_{max} et l'ASC_{inf} moyennes d'une dose unique de 160 mg d'une préparation orale de mirabegron à libération immédiate étaient de 14 % et de 19 % plus élevées que celles observées chez des métaboliseurs rapides, respectivement. Des études *in vitro* et *ex vivo* ont démontré la participation de la butylcholinestérase, de l'uridine diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) et possiblement de l'alcool déshydrogénase au métabolisme du mirabegron, en plus du CYP3A4 et du CYP2D6.

Excrétion : La clairance corporelle totale (CL_{tot}) du plasma est d'environ 57 L/h après

l'administration par voie intraveineuse. 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, ce qui correspond à presque 25 % de la CL_{tot} . Le mirabegron est éliminé des reins principalement au moyen de la sécrétion tubulaire active, en plus de la filtration glomérulaire. Le mirabegron est éliminé dans l'urine sous forme inchangée de manière proportionnelle à la dose, allant d'environ 6,0 % après une dose quotidienne de 25 mg jusqu'à 12,2 % après une dose quotidienne de 100 mg.

À la suite de l'administration de 160 mg de mirabegron marqué au ^{14}C à des volontaires en bonne santé, environ 55 % de la dose a été récupérée dans l'urine, et 34 % dans les fèces. Le mirabegron sous forme inchangée représentait 45 % de la radioactivité dans l'urine, ce qui indique la présence de métabolites. Le mirabegron sous forme inchangée représentait la majorité de la radioactivité dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : La pharmacocinétique du mirabegron chez les patients pédiatriques n'a pas été évaluée.

Gériatrie : La C_{max} et l'ASC du mirabegron et de ses métabolites après de multiples doses orales chez des volontaires âgés (≥ 65 ans) étaient similaires à celles observées chez des volontaires plus jeunes (âgés de 18 à 45 ans).

Sexe : La C_{max} et l'ASC du mirabegron étaient environ 40 % à 50 % plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Après ajustement pour tenir en compte des différences de poids corporel, l'exposition systémique au mirabegron est 20 % à 30 % plus élevée chez les femmes que celle observée chez les hommes.

Race : La pharmacocinétique du mirabegron était comparable entre les sujets de race blanche et les sujets afro-américains. Une comparaison d'études croisées montre que l'exposition chez les sujets japonais est plus élevée que celle observée chez les sujets nord-américains. Toutefois, la différence était moindre après que la C_{max} et l'ASC aient été normalisées par rapport à la dose et au poids corporel.

Insuffisance hépatique : Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de mirabegron chez des volontaires atteints d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh), la C_{max} et l'ASC moyennes du mirabegron ont augmenté de 9 % et de 19 % comparativement à celles de volontaires ayant une fonction hépatique normale. Chez des volontaires atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), la C_{max} et l'ASC moyennes étaient 175 % et 65 % plus élevées. Le mirabegron n'a pas été étudié chez des patients atteints d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique).

Insuffisance rénale : Après l'administration d'une dose unique de 100 mg de mirabegron à des volontaires atteints d'une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m², selon l'estimation de l'équation de la modification de la diète en présence de maladie rénale [MDRD]), la C_{max} et l'ASC moyennes du mirabegron ont augmenté de 6 % et de 31 % comparativement à celles de volontaires ayant une fonction rénale normale. Chez des volontaires atteints d'une

insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²), la C_{max} et l'ASC ont augmenté de 23 % et de 66 %, respectivement. Chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²), la C_{max} et l'ASC moyennes étaient 92 % et 118 % plus élevées. Le mirabegron n'a pas été étudié chez des patients atteints d'une insuffisance rénale chronique au stade ultime (CL_{cr} < 15 mL/min ou DFGe < 15 mL/min/1,73 m² ou des patients nécessitant une hémodialyse) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30°C. Protéger de l'humidité.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés APO-MIRABEGRON (mirabegron) à libération prolongée sont présentés sous les formes suivantes :

- 25 mg comprimé en forme de capsule brun, enrobé biconvexe. Gravé "APO" d'un côté, "MB25" sur l'autre.
- 50 mg comprimé en forme de capsule jaune, enrobé biconvexe. Gravé "APO" d'un côté, "MB50" sur l'autre.

Les comprimés APO-MIRABEGRON (mirabegron) à libération prolongée contiennent les excipients suivants : acide ascorbique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium FD&C rouge no 40 (25 mg), laque d'aluminium indigotine, laque d'aluminium jaune D&C no 10, laque d'aluminium jaune soleil, oxyde de polyéthylène, polyéthylèneglycol, et stéarate de magnésium.

APO-MIRABEGRON (mirabegron) comprimés à libération prolongée sont disponibles en flacons de 30 et 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

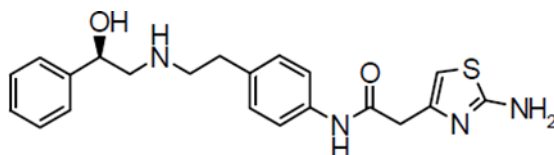
Substance pharmaceutique

Nom propre: mirabegron

Nom chimique (IUPAC) : 2-(2-Aminothiazol-4-yl)-N-[4-(2-{{(2R)-2-hydroxy-2-phényléthyl}amino}éthyl)phényl]acétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₁H₂₄N₄O₂S, 396,51 g / mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Une poudre cristalline blanche pratiquement insoluble dans l'eau. Il est peu soluble à légèrement soluble dans l'éthanol anhydre, très légèrement soluble à pratiquement insoluble dans l'heptane.

pH de la solution aqueuse : 7,5 (0,08 mg/mL dans l'eau)

pKa : pKa1 4,51 et pKa2 8,43.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, randomisée, quatre périodes, dose unique (1 x 25 mg), entièrement répétée d'APO-MIRABEGRON 25 mg comprimés à libération prolongée (Apotex Inc.) et ^{Pr}MYRBETRIQ[®] 25 mg comprimés à libération prolongée (Astellas Pharma Canada, Inc.) a été menée chez des hommes asiatiques adultes en bonne santé, dans des conditions de jeûne. Les données comparatives de biodisponibilité des 46 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité

Mirabegron (1 x 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test¹	Référence²	% Ratio des Moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng.h/mL)	89,24 95,36 (37,94)	98,58 105,95 (37,54)	90,5	83,8 – 97,7
ASC _I (ng.h/mL)	108,91 115,70 (36,12)	119,80 127,94 (35,71)	90,9	84,2 – 98,1
C _{max} (ng/mL)	7,93 9,45 (60,56)	8,70 10,38 (62,29)	91,2	79,7 – 104,4
T _{max} ³ (h)	4,50 (2,00 – 7,00)	4,38 (1,50 – 8,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	32,88 (24,79)	32,43 (23,21)		
¹ APO-MIRABEGRON (mirabegron) comprimés à libération prolongée, 50 mg (Apotex Inc.) ² PrMYRBETRIQ® (mirabegron) comprimés à libération prolongée, 50 mg (Astellas Pharma Canada, Inc.) ³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, randomisée, quatre périodes, dose unique (1 x 25 mg), entièrement répétée d'APO-MIRABEGRON 25 mg comprimés à libération prolongée (Apotex Inc.) et PrMYRBETRIQ® (25 mg comprimés à libération prolongée (Astellas Pharma Canada, Inc.) été menée chez des hommes asiatiques adultes, en bonne santé, dans des conditions d'alimentation riche en graisses et calories. Les données comparatives de biodisponibilité des 46 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité

Mirabegron (1 x 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test¹	Référence²	% Ratio des Moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng.h/mL)	51,88 54,65 (30,8)	55,59 58,74 (31,1)	93,3	88,6 – 98,3
ASC _I	63,66	68,38	93,1	88,4 – 98,1

Mirabegron (1 x 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test ¹	Référence ²	% Ratio des Moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
(ng.h/mL)	66,69 (29,7)	71,87 (29,6)		
C _{max} (ng/mL)	3,40 3,83 (51,3)	3,78 4,29 (52,6)	89,9	81,0 – 99,8
T _{max} ³ (h)	4,88 (2,00 – 16,00)	5,00 (3,00 – 8,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	30,48 (26,60)	31,03 (25,07)		
¹ APO-MIRABEGRON (mirabegron) comprimés à libération prolongée, 50 mg (Apotex Inc.) ² PrMYRBETRIQ® (mirabegron) comprimés à libération prolongée, 50 mg (Astellas Pharma Canada, Inc.) ³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, randomisée, quatre périodes, dose unique (1 x 50 mg), entièrement répétée d'APO-MIRABEGRON 50 mg comprimés à libération prolongée (Apotex Inc.) et PrMYRBETRIQ® 50 mg comprimés à libération prolongée (Astellas Pharma Canada, Inc.) a été menée chez des hommes asiatiques adultes en bonne santé, dans des conditions de jeûne. Les données comparatives de biodisponibilité des 42 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité

Mirabegron (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test ¹	Référence ²	% Ratio des Moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng.h/mL)	243,40 269,40 (47,47)	271,98 290,91 (39,91)	89,5	83,0 – 96,5
ASC _I (ng.h/mL)	288,46 316,84 (46,00)	319,05 340,35 (68,32)	90,4	84,1 – 97,2
C _{max} (ng/mL)	24,53 32,52 (77,84)	28,52 35,25 (68,32)	86,0	74,7 – 99,0
T _{max} ³ (h)	4,63 (2,00 – 8,00)	4,00 (1,50 – 6,00)		
T _{1/2} ⁴	30,08 (19,31)	29,57 (17,25)		

Mirabegron (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test ¹	Référence ²	% Ratio des Moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
(h)				
¹ APO-MIRABEGRON (mirabegron) comprimés à libération prolongée, 50 mg (Apotex Inc.) ² PrMYRBETRIQ® (mirabegron) comprimés à libération prolongée, 50 mg (Astellas Pharma Canada, Inc.) ³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, randomisée, quatre périodes, dose unique (1 x 50 mg), entièrement répétée d'APO-MIRABEGRON 50 mg comprimés à libération prolongée (Apotex Inc.) et PrMYRBETRIQ® (50 mg comprimés à libération prolongée (Astellas Pharma Canada, Inc.) été menée chez des hommes asiatiques adultes, en bonne santé, dans des conditions d'alimentation riche en graisses et calories. Les données comparatives de biodisponibilité des 47 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité

Mirabegron (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètres	Test ¹	Référence ²	% Ratio des Moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-72h} (ng.h/mL)	142,60 152,72 (37,76)	151,73 167,97 (42,31)	94,0	87,8 – 100,6
ASC _I (ng.h/mL)	170,58 180,91 (35,94)	180,63 198,62 (41,07)	94,4	88,4 – 100,9
C _{max} (ng/mL)	11,14 13,60 (65,20)	12,58 17,30 (85,92)	88,5	77,3 – 101,4
T _{max} ³ (h)	5,50 (2,00 – 10,00)	5,00 (3,00 – 8,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	29,17 (18,74)	28,66 (16,41)		
¹ APO-MIRABEGRON (mirabegron) comprimés à libération prolongée, 50 mg (Apotex Inc.) ² PrMYRBETRIQ® (mirabegron) comprimés à libération prolongée, 50 mg (Astellas Pharma Canada, Inc.) ³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement ⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Aspect démographique de l'étude et conception de l'essai

Tableau 3 – Résumé des données démographiques des patients des essais cliniques portant sur une indication en particulier

Étude n°	Méthodologie et durée de l'essai	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets de l'étude randomisés/ ayant terminé l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe %
178-CL-046	Essai en groupe parallèle, multinational, multicentrique avec une période de préinclusion sous placebo à simple insu de deux semaines, suivie d'une période de traitement à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par témoin actif et contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines.	Placebo voie orale, 1 f.p.j.	497/453	Moyenne : 59,1 ans Intervalle : 18 à 90 ans ≥ 65 ans : 37,0 % ≥ 75 ans : 8,5 %	Femmes : 72,0 % Hommes : 28,0 %
		Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg, voie orale, 1 f.p.j.	497/440		
		Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg, voie orale, 1 f.p.j.	498/453		
		Toltérodine LP à 4 mg, voie orale, 1 f.p.j.	495/445		
178-CL-047	Essai en groupe parallèle, multinational, multicentrique avec une période de préinclusion sous placebo à simple insu de deux semaines, suivie d'une période de traitement à	Placebo voie orale, 1 f.p.j.	454/385	Moyenne : 60,2 ans Intervalle : 20 à 95 ans ≥ 65 ans : 39,7 % ≥ 75 ans : 15,1 %	Femmes : 74,8 % Hommes : 25,2 %
		Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg, voie orale, 1 f.p.j.	442/383		
		Comprimés de mirabegron à libération	433/380		

Étude n°	Méthodologie et durée de l'essai	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets de l'étude randomisés/ ayant terminé l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe %
	répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines.	prolongée à 100 mg, voie orale, 1 f.p.j.			
178-CL-074	Essai en groupe parallèle, multinational, multicentrique avec une période de préinclusion sous placebo à simple insu de deux semaines, suivie d'une période de traitement à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, d'une durée de 12 semaines.	Placebo voie orale, 1 f.p.j. Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg, voie orale, 1 f.p.j. Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg, voie orale, 1 f.p.j.	433/367 433/387 440/386	Moyenne : 59,1 ans Intervalle : 21 à 91 ans ≥ 65 ans : 37,2 % ≥ 75 ans : 9,9 %	Femmes : 68,5 % Hommes : 31,5 %

Étude n°	Méthodologie et durée de l'essai	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets de l'étude randomisés/ ayant terminé l'étude	Âge moyen (intervalle)	Sexe %
178-CL-049	Essai en groupe parallèle, multinational, multicentrique avec une période de préinclusion sous placebo à simple insu de deux semaines, suivie d'une période de traitement à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par témoin actif, d'une durée de 12 mois.	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg, voie orale, 1 f.p.j.	815/629	Moyenne : 59,7 ans Intervalle : 21 à 87 ans ≥ 65 ans : 37,3 % ≥ 75 ans : 9,7 %	Femmes : 74,2 % Hommes : 25,8 %
		Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 100 mg, voie orale, 1 f.p.j.	824/645		
		Toltérodine LP à 4 mg, voie orale, 1 f.p.j.	813/621		

Le comprimés de mirabegron à libération prolongée a été évalué dans le cadre de trois essais cliniques multicentriques d'une durée de 12 semaines, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo, menés en groupes parallèles et à double insu chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale se caractérisant par des symptômes d'incontinence d'urgence, d'urgenterie et de fréquence mictionnelle accrue (les études 178-CL-046, -047 et -074). Selon les critères d'admissibilité, les patients devaient présenter des symptômes d'hyperactivité vésicale pendant au moins 3 mois, au moins 8 mictions par jour et au moins 3 épisodes d'urgenterie, avec ou sans incontinence, au cours d'une période de 3 jours. La majorité des patients étaient de race blanche (94 %) et de sexe féminin (72 %), et la moyenne d'âge était de 59 ans (intervalle de 18 à 95 ans). La population était composée de patients n'ayant jamais reçu de pharmacothérapie antimuscarinique pour l'hyperactivité vésicale (48 %), ainsi que ceux qui avaient reçu une pharmacothérapie antimuscarinique pour l'HV (52 %).

Dans l'étude 178-CL-046, les patients ont été assignés aléatoirement aux groupes recevant un placebo, du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg, du mirabegron à 100 mg ou un témoin actif, une fois par jour. Dans l'étude 178-CL-047, les patients ont été assignés aléatoirement aux groupes recevant un placebo, du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg ou du mirabegron à 100 mg, une fois par jour. Dans l'étude 178-CL-074, les patients ont été assignés aléatoirement aux groupes recevant un placebo, du comprimés de

mirabegron à libération prolongée à 25 mg ou du comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg, une fois par jour.

Les deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans les trois essais étaient les suivants : (1) variation, entre le début et la fin du traitement (semaine 12), du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures et (2) variation, entre le début et la fin du traitement (semaine 12), du nombre moyen de mictions par 24 heures, qui reposaient sur le nombre de mictions enregistré dans un journal pendant trois jours. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation, entre le début et la fin du traitement (semaine 12), du volume mictionnel moyen, la variation, entre le début du traitement et la semaine 4, du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures, la variation, entre le début du traitement et la semaine 4, du nombre moyen de mictions par 24 heures, le niveau moyen d'urgenterie, le nombre moyen d'épisodes d'incontinence d'urgence par 24 heures, le nombre moyen d'épisodes d'urgenterie et des mesures de la qualité de vie.

Résultats des études

Le comprimés de mirabegron à libération prolongée a démontré des améliorations statistiquement significatives par rapport au placebo quant aux deux principaux critères d'évaluation conjoints (voir Tableau 4).

Le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg était efficace dans le traitement des symptômes d'HV dans un délai de 8 semaines, et le comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg était efficace dans le traitement des symptômes d'HV dans un délai de 4 semaines. L'efficacité des doses de 25 mg et de 50 mg de comprimés de mirabegron à libération prolongée s'est maintenue tout au long de la période de traitement de 12 semaines.

Les Figures 3 à 8 montrent les principaux critères d'évaluation conjoints, la variation moyenne par rapport au départ au fil du temps en termes de nombre d'épisodes d'incontinence par 24 heures et la variation moyenne par rapport au départ au fil du temps en ce qui concerne le nombre de mictions par 24 heures, dans les études 178-CL-046, -047 et -074.

Tableau 4 – Principaux critères d'évaluation conjoints et certains critères d'évaluation secondaires de l'efficacité à la fin du traitement dans les principales études de phase III

Paramètre	Étude 178-CL-046			Étude 178-CL-047		Étude 178-CL-074		
	Placebo	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg	Toltérodine LP à 4 mg	Placebo	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg	Placebo	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg
Nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures (EAI-I) (principal critère d'évaluation conjoint)								
n	291	293	300	325	312	262	254	257
Valeur moyenne de départ	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,65	2,51
Variation moyenne par rapport au départ [†]	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,36	-1,38
Différence moyenne par rapport au placebo [†]	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,40	-0,42
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,72; -0,09)	(-0,42; 0,21)	--	(-0,66; -0,03)	--	(-0,74; -0,06)	(-0,76; -0,08)
Valeur p	--	0,003 [#]	0,11	--	0,026 [#]	--	0,005 [#]	0,001 [#]
Nombre moyen de mictions par 24 heures (EAI) (principal critère d'évaluation conjoint)								
n	480	473	475	433	425	415	410	426
Valeur moyenne de départ	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,68	11,66
Variation moyenne par rapport au départ [†]	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,65	-1,60
Différence moyenne par rapport au placebo [†]	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,47	-0,42
Intervalle de confiance	--	(-0,90; -0,29)	(-0,55; 0,06)	--	(-0,98; -0,24)	--	(-0,82; -0,13)	(-0,76; -0,08)

Paramètre	Étude 178-CL-046			Étude 178-CL-047		Étude 178-CL-074		
	Placebo	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg	Toltérodine LP à 4 mg	Placebo	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg	Placebo	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg
à 95 %								
Valeur p	--	< 0,001 [#]	0,11	--	0,001 [#]	--	0,007 [#]	0,015 [#]
Volume mictionnel moyen (mL) (EAI) (critère d'évaluation secondaire)								
n	480	472	475	433	424	415	410	426
Valeur moyenne de départ	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	165,2	159,3
Variation moyenne par rapport au départ [†]	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	12,8	20,7
Différence moyenne par rapport au placebo [†]	--	11,9	12,6	--	11,1	--	4,6	12,4
Intervalle de confiance à 95 %	--	(6,3; 17,4)	(7,1; 18,2)	--	(4,4; 17,9)	--	(-1,6; 10,8)	(6,3; 18,6)
Valeur p	--	< 0,001 [#]	< 0,001 [*]	--	0,001 [#]	--	0,15 [‡]	< 0,001 [#]
Niveau moyen d'urgenterie (EAI) (critère d'évaluation secondaire)								
n	480	472	473	432	425	413	410	426
Valeur moyenne de départ	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,37	2,41
Variation moyenne par rapport au départ [†]	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,22	-0,29
Différence moyenne par rapport au placebo [†]	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,07	-0,14
Intervalle de confiance à 95 %	--	(-0,17; -0,02)	(-0,15; 0,01)	--	(-0,18; -0,04)	--	(-0,15; 0,01)	(-0,22; -0,06)

Paramètre	Étude 178-CL-046			Étude 178-CL-047		Étude 178-CL-074		
	Placebo	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg	Toltérodine LP à 4 mg	Placebo	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg	Placebo	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 25 mg	Comprimés de mirabegron à libération prolongée à 50 mg
Valeur p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	0,083‡	< 0,001‡

† Moyenne des moindres carrés ajustée en fonction de la valeur de départ, du sexe et de la région géographique.

* Supérieur par rapport au placebo de façon statistiquement significative au niveau 0,05 sans correction pour multiplicité.

Supérieur par rapport au placebo de façon statistiquement significative au niveau 0,05 avec correction pour multiplicité.

‡ Pas supérieur par rapport au placebo de façon statistiquement significative au niveau 0,05 avec correction pour multiplicité.

EAI : Ensemble d'analyse intégral, tous les patients répartis aléatoirement qui ont reçu au moins une dose de médicament lors de l'étude à double insu, qui ont enregistré dans le journal de départ le volume mictionnel, et qui ont enregistré dans le journal le volume d'au moins une miction après le départ.

EAI-I : Sous-groupes de l'EAI qui ont également enregistré dans le journal de départ au moins un épisode d'incontinence.

Khullar *et al.*, 2013; Nitti *et al.*, 2012

Figure 3. Variation moyenne (erreur-type) par rapport au départ du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures – Étude 178-CL-046

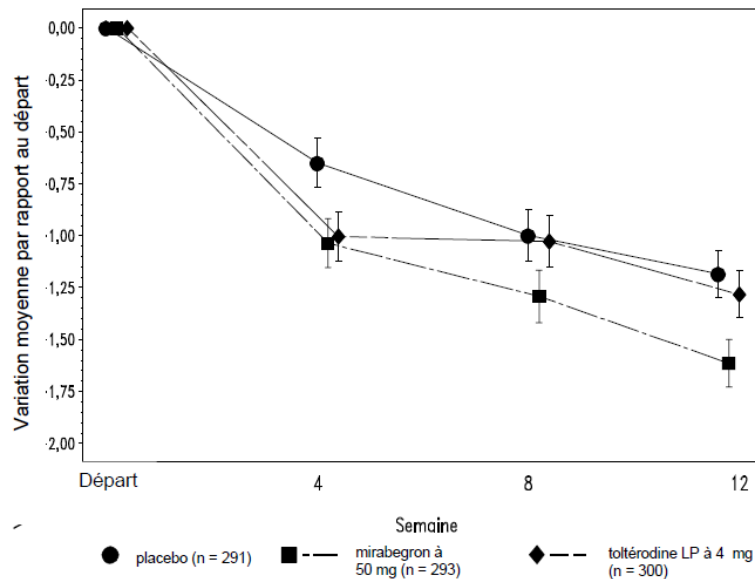


Figure 4. Variation moyenne (erreur-type) par rapport au départ du nombre moyen de mictions par 24 heures – Étude 178-CL-046

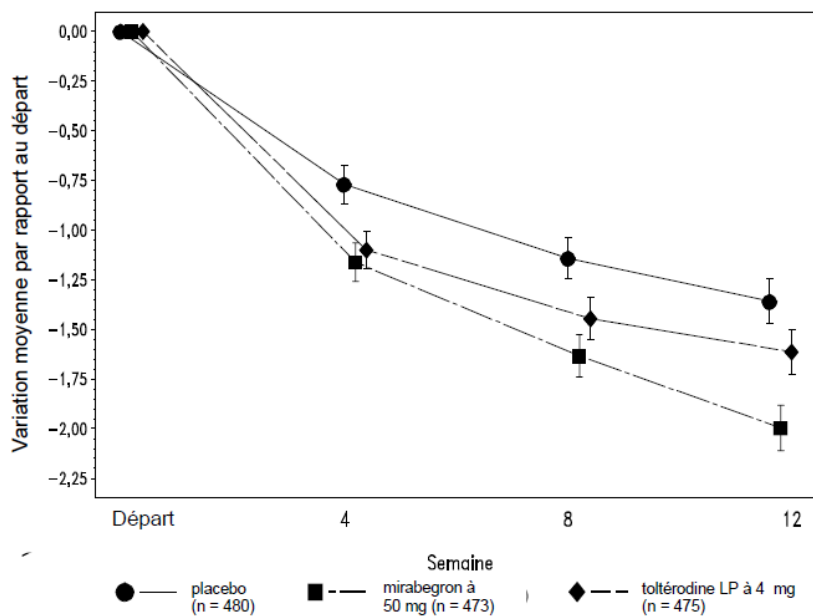


Figure 5. Variation moyenne (erreur-type) par rapport au départ du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures – Étude 178-CL-047

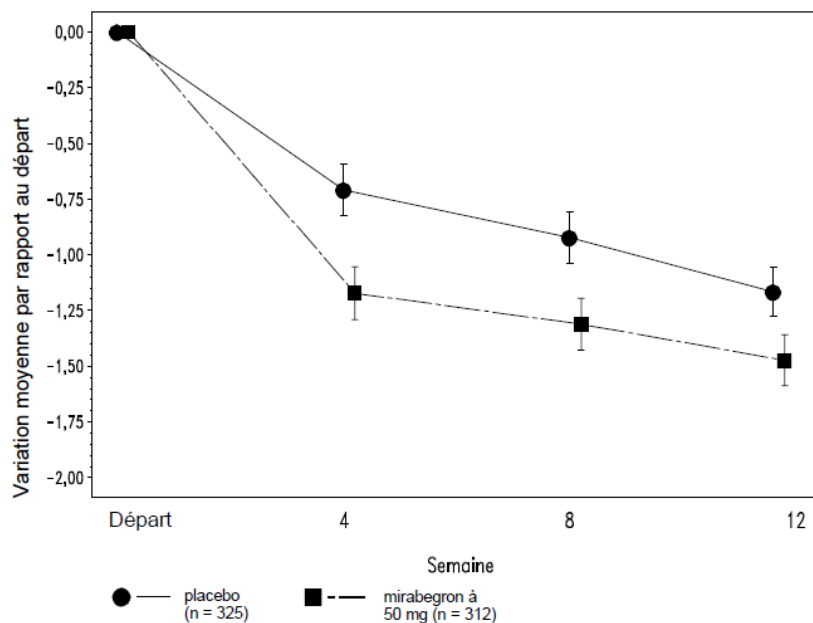


Figure 6. Variation moyenne (erreur-type) par rapport au départ du nombre moyen de mictions par 24 heures – Étude 178-CL-047

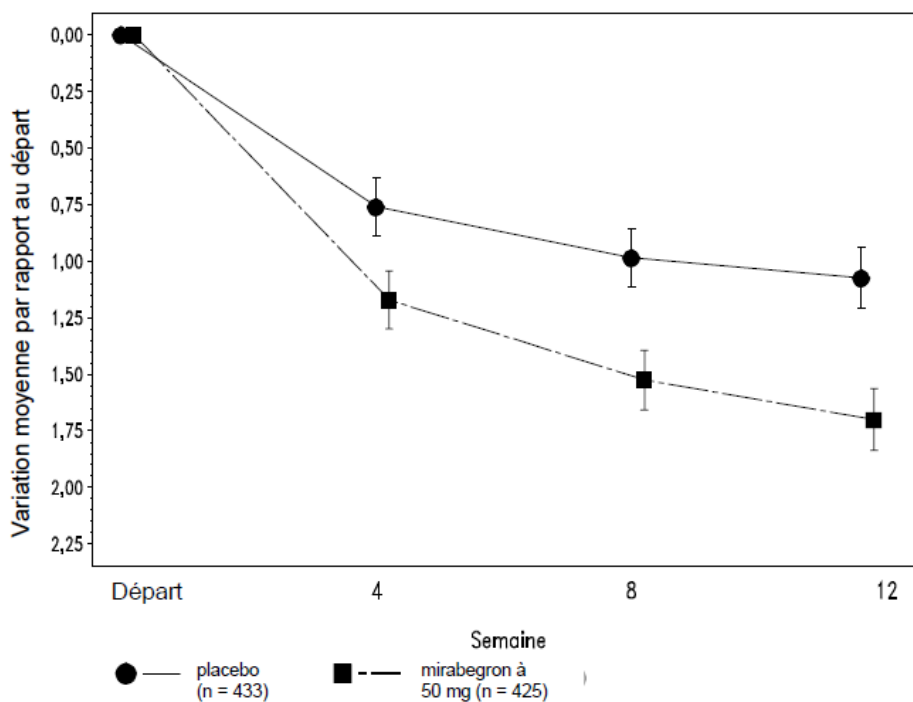


Figure 7. Variation moyenne (erreur-type) par rapport au départ du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par 24 heures – Étude 178-CL-074

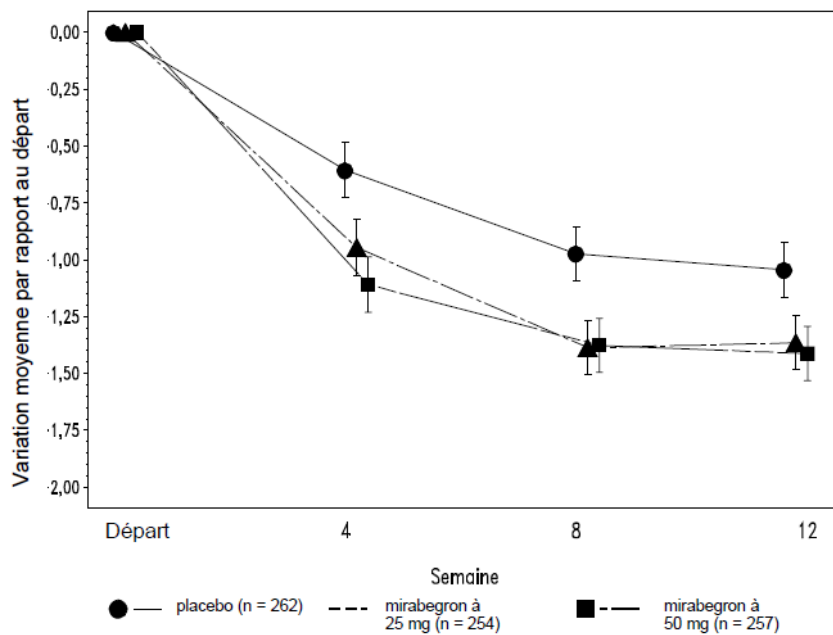
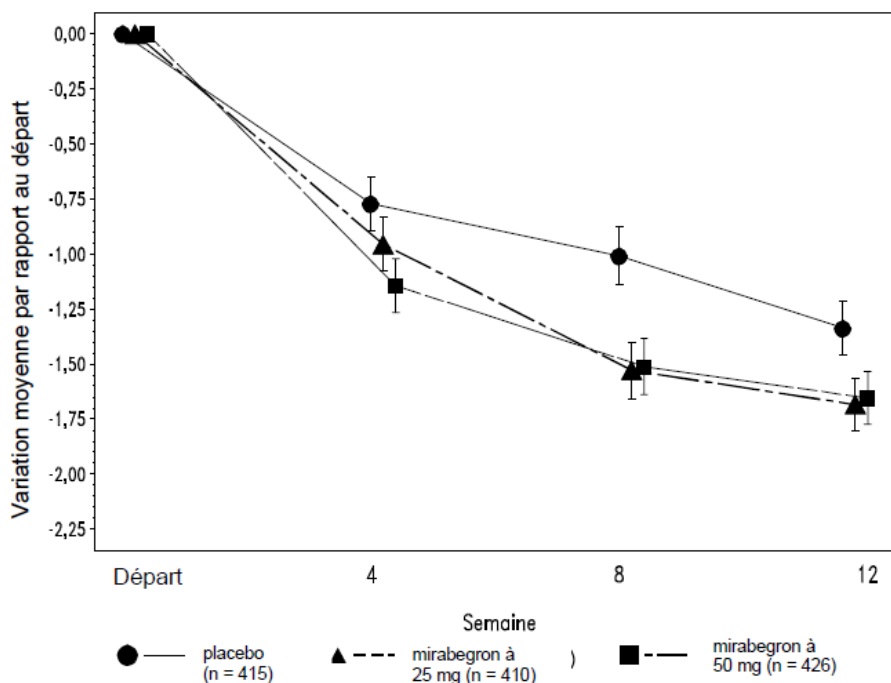


Figure 8. Variation moyenne (erreur-type) par rapport au départ du nombre moyen de mictions par 24 heures – Étude 178-CL-074



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Activité et sélectivité des agonistes pour les récepteurs bêta-adrénergiques humains

Lors d'une étude sur la fixation aux récepteurs à l'aide de fractions membranaires de cellules d'ovaires de hamsters chinois (OHC) exprimant les sous-types de récepteurs bêta-adrénergiques humains, le mirabegron a démontré une forte affinité à l'égard du récepteur bêta 3-adrénergique humain (105 fois plus forte à l'égard du récepteur bêta 3-AR qu'à l'égard du récepteur bêta 1-AR, et 33 fois plus forte à l'égard du récepteur bêta 3-AR qu'à l'égard du récepteur bêta 2-AR), comme le montre le Tableau 5.

Tableau 5 – Affinité du mirabegron à l'endroit des sous-types de récepteurs bêta-adrénergiques humains

Article examiné	Ki (nmol/L)		
	Bêta 1	Bêta 2	Bêta 3
Mirabegron	4 200 ± 900	1 300 ± 300	40 ± 20,2

Les valeurs Ki sont exprimées sous forme de moyenne ± erreur-type de trois essais.

L'activité agoniste du mirabegron sur les sous-types de récepteurs bêta-adrénergiques (bêta 1-, 2- et 3-AR) humains a été examinée à l'aide de cellules OHC exprimant chacun de ces sous-types de récepteurs bêta-AR. Les concentrations intracellulaires de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) ont été utilisées comme indicateur de l'activité agoniste des récepteurs bêta-AR. Le mirabegron a démontré une activité agoniste sur le récepteur bêta 3-AR humain à une

valeur de la concentration efficace à 50 % (CE₅₀) de 1,5 nmol/L. L'activité intrinsèque sur le récepteur bêta 3-AR humain, définie comme la concentration d'AMPC par rapport à la réponse maximale provoquée par l'isoprotérenol, était de 0,8 pour le mirabegron, ce qui indique que le mirabegron est un agoniste complet sur ce sous-type de récepteur. D'autre part, le mirabegron a démontré des activités intrinsèques sur les récepteurs bêta 1-AR et bêta 2-AR humains de 0,1 et de 0,2 respectivement, et la puissance *in vitro* était faible par rapport à l'activité sur le récepteur bêta 3-AR humain. Toutefois, l'administration par voie orale de fortes doses de mirabegron à des animaux laisse présager un risque d'activation croisée avec le récepteur bêta 1-AR.

Affinité à l'égard des récepteurs autres que le récepteur bêta-adrénergique

Le mirabegron a démontré une faible affinité à l'égard des récepteurs alpha 1A-AR, des récepteurs muscariniques M₂, du site 2 du canal sodique, des transporteurs de la dopamine et des transporteurs de la noradrénaline.

Effet relaxant sur la vessie

Le mirabegron a démontré un effet relaxant sur des bandes isolées de tissus vésicaux de rats et d'humains précontractées avec du carbachol (CE₅₀ = 5,1 et 0,78 mcmmol/L, respectivement). De plus, le mirabegron a provoqué le relâchement de bandes de tissus vésicaux de rats précontractées avec du chlorure de potassium (KCl) avec une valeur CE₅₀ de 11 mcmmol/L. Les antagonistes sélectifs pour les récepteurs bêta 1- ou bêta 2-AR n'ont eu aucune incidence sur l'effet relaxant du mirabegron sur des tissus vésicaux de rats. En outre, le mirabegron a augmenté les concentrations d'AMPC dans des tissus vésicaux de rats. Ces résultats indiquent que l'effet relaxant du mirabegron a été médié par une augmentation du niveau d'AMPC dans la vessie de rats provoquée par le récepteur bêta 3-AR. On extrapole qu'un mécanisme similaire est présent chez les humains. [Takeda *et al.*, 1999; Igawa *et al.*, 2001].

Effet sur le fonctionnement de la vessie

Les effets sur le fonctionnement de la vessie *in vivo* ont été étudiés chez des animaux anesthésiés ou conscients. Chez les animaux anesthésiés, les paramètres du fonctionnement de la vessie ont été évalués à différents niveaux pendant le remplissage de la vessie. Chez les animaux conscients, les effets du mirabegron sur la fréquence mictionnelle et sur la capacité vésicale ont été étudiés chez des singes ayant reçu une charge aqueuse, ainsi que chez des rats souffrant d'hyperactivité vésicale en raison d'un infarctus cérébral. De plus, les effets du mirabegron chez des rats conscients présentant une obstruction du col vésical ont été évalués au moyen de la cystométrie.

Des études ont également été effectuées pour évaluer l'effet du mirabegron sur la fréquence des contractions vésicales *in vivo*. Chez des rats anesthésiés dont la pression vésicale était réglée à environ 40 mm Hg, les réflexes mictionnels ont été provoqués à une fréquence d'environ six fois toutes les 10 minutes. Dans ces conditions, le mirabegron a diminué la fréquence, mais pas la force des contractions rythmiques de la vessie à une dose de 3 mg/kg i.v. Par contre, l'oxybutynine a augmenté la fréquence des contractions vésicales, mais a diminué la force de celles-ci. Chez des rats souffrant d'une obstruction partielle de l'urètre, le mirabegron a diminué la fréquence des contractions vésicales qui n'entraînent pas de miction sans avoir aucun effet sur le volume mictionnel, sur la pression mictionnelle ni sur le volume d'urine

résiduel à des doses de ≥ 1 mg/kg i.v. Les agents antimuscariniques ont diminué le volume mictionnel et ont augmenté le volume d'urine résiduel, sans avoir aucun effet sur les contractions qui n'entraînent pas de miction. Ces données ont montré que le mirabegron modifie la fréquence de contractions qui n'entraînent pas de miction, mais qu'il n'a aucun effet sur la force de contraction.

D'autres études ont été effectuées afin de déterminer si les effets pharmacologiques du mirabegron étaient présents après une administration orale ou gastro-intestinale. Chez des rats, l'administration intraduodénale (id) de mirabegron (à des doses de 3 et 10 mg/kg, id) a diminué la fréquence des contractions rythmiques de la vessie. L'administration orale de mirabegron à des rats pendant 14 jours, suivie de l'instillation intraduodénale de mirabegron, n'a pas atténué la fréquence réduite des contractions rythmiques de la vessie. Chez des singes cynomolgus conscients ayant reçu une charge aqueuse, l'administration orale d'une dose de 3 mg/kg de mirabegron a augmenté la capacité fonctionnelle de la vessie, et a diminué la fréquence mictionnelle (doses orales de 1 et 3 mg/kg). Bien que le modèle du singe cynomolgus conscient ayant reçu une charge aqueuse n'ait pas été établi comme modèle pour l'hyperactivité vésicale, le mirabegron a bien entraîné une augmentation de la capacité de la vessie à une dose qui se situait dans la marge thérapeutique (1,2 fois plus élevée que la dose humaine équivalente à la dose humaine maximale recommandée). Dans un modèle de rats souffrant d'un infarctus cérébral pour l'hyperactivité vésicale, le mirabegron a augmenté la capacité de la vessie à une dose orale de 3 mg/kg.

Ces données montrent que le mirabegron peut relâcher la vessie pendant le remplissage chez le rat, le chien et le singe. Ces données concordent avec celles observées avec les agonistes des récepteurs bêta 3-AR dans des modèles de fonctionnement de la vessie [Woods *et al.*, 2001], et indiquent que le mirabegron relâche la vessie et augmente la fonction de stockage de celle-ci pendant le remplissage.

Dans le modèle d'obstruction du col vésical, le mirabegron a réduit la fréquence de miction et d'activité vésicale qui n'entraîne pas de miction, sans avoir aucun effet sur la pression mictionnelle.

TOXICOLOGIE

Des études non cliniques ont identifié les organes cibles sensibles à la toxicité qui concordent avec les observations cliniques. Des augmentations transitoires dans les enzymes hépatiques et des changements des hépatocytes (la nécrose et une diminution des particules de glycogène) ont été observés chez des rats. Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée chez des rats, des lapins, des chiens et des singes.

Les études sur la génotoxicité et la cancérogénicité n'ont démontré aucun potentiel génotoxique ou cancérogène *in vivo*.

Dans l'étude sur la fertilité des rats femelles, une dose létale de 300 mg/kg par jour a réduit de 12 % le nombre de femelles gravides. Aucun effet sur la fertilité des femelles ou sur l'embryogenèse précoce n'a été observé à une dose humaine équivalente 19,2 fois supérieure à

la dose humaine maximale recommandée (DHMR) (exposition systémique estimée 21,5 fois supérieure à l'exposition humaine à la DHMR). Dans l'étude sur la fertilité des rats mâles, aucun effet n'a été observé sur l'indice de copulation ni sur l'indice de fertilité des animaux ayant reçu une dose pendant une période totale de 14 jours avant l'accouplement, à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg par jour (93,3 fois supérieures à l'exposition systémique humaine à la DHMR). Toutefois, en raison de la courte durée de la période de traitement, le risque d'effets sur la fertilité chez les mâles ne peut être exclu.

Une incidence accrue, mais réversible, de côtes ondulées a été observée à des doses supérieures ou égales à 100 mg/kg par jour. Aucune toxicité n'a été observée pendant le développement embryofœtal chez des rats à des expositions systémiques 6,2 fois supérieures à l'exposition systémique humaine à la DHMR.

Dans l'étude sur le développement embryofœtal chez des lapins, une diminution du poids des fœtus a été observée à des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg par jour. À la dose létale de 30 mg/kg par jour, on a signalé dans les fœtus une hypertrophie de l'aorte et une cardiomégalie, médiées par l'activation croisée des récepteurs bêta 1-AR. Aucune toxicité n'a été observée pendant le développement embryofœtal chez des lapins à des expositions systémiques 0,7 fois supérieures à l'exposition systémique humaine à la DHMR.

Des études pharmacocinétiques effectuées au moyen du mirabegron radiomarqué ont montré que le composé mère et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait des rats à des niveaux environ 1,7 fois supérieurs aux concentrations plasmatiques observées 4 heures après l'administration.

Une sensibilisation dermique modérée a été observée.

Une comparaison par système des résultats entre les espèces utilisées pour les études et le facteur de sécurité correspondant à chaque résultat est présentée au Tableau 6. Les données présentées entre parenthèses représentent les facteurs de sécurité pour chaque résultat, basés sur l'ASC.

Tableau 6 – Résultats systémiques des études sur la toxicologie et facteurs de sécurité : Espèces

Système corporel	Résultats des études sur la toxicologie (facteurs de sécurité)			
	Rat	Lapin	Chien	Singe
SNC	Larmolement, en décubitus ventral (0,2)	NT	NT	↓ activité, ptose (2,1)
Oculaire	Mydriase (44,2)	Irritant local léger	Écoulement oculaire (0,5)	Aucun effet (7,9)
Respiratoire	NT	NT	↑ Fréquence respiratoire (0,2*)	Aucun effet (7,9)
Fréquence cardiaque	NT	↑ Fréquence	↑ Fréquence	Aucun effet

Système corporel	Résultats des études sur la toxicologie (facteurs de sécurité)			
	Rat	Lapin	Chien	Singe
		cardiaque (1,2*)	cardiaque (0,5)	(7,9)
Intervalle QTc	NT	NT	↑ Intervalle QTcB (2,7)	Aucun effet (7,9)
Tension artérielle	NT	NT	↓ TA (0,02*)	Aucun effet (7,9)
Vasculaire	NT	Irritation locale légère i.v.	Rougeur du visage (< 0,5)	NT
Gastro-intestinal	Selles liquides (1,7)	NT	Vomissements (2,7)	Vomissements (11,5*)
Hépatique	↑ Poids du foie (1,7)	NT	Aucun effet (13,8)	Aucun effet (7,9)
Rénal	Aucun effet (58,7)	NT	Aucun effet (13,8)	Aucun effet (7,9)
Dermique	NT	Aucun effet local	Aucun effet (13,8)	Aucun effet (7,9)
Immunitaire	Aucun effet (58,7)	NT	Aucun effet (13,8)	Aucun effet (7,9)
Musculosquelettique	Aucun effet (58,7)	NT	Aucun effet (13,8)	Aucun effet (7,9)
^a Reproducteur (mâle)	Aucun effet (93,2)	NT	NT	NT
Reproducteur (femelle)	↓ Fertilité (19,2*)	NT	NT	NT
Embryofœtal	↓ consommation alimentaire et gain pondéral (6,2)	↓ gain pondéral (0,7)	NT	NT
Embryofœtal	↓ ossification (6,2)	↓ poids corporel des fœtus (0,7)	NT	NT
Post-natal	↓ poids corporel des rejets, viabilité (5,8)	NT	NT	NT
Hématologique	↓ plaquettes (0,2)	NT	Aucun effet (13,8)	Aucun effet (7,9)
Biochimie clinique	↑ ALT (1,7)	NT	Aucun effet (13,8)	Aucun effet (7,9)
Analyse d'urine	Aucun effet (58,7)	NT	Aucun effet (13,8)	Aucun effet (7,9)

Les données entre parenthèses sont les facteurs de sécurité pour chaque système et organe énuméré. Les facteurs de sécurité ont été calculés en divisant l'exposition systémique de l'animal (l'ASC de l'animal) à la DSENO par l'ASC humaine moyenne à la DHMR. * Lorsque les données de l'ASC n'étaient pas disponibles, le facteur de

sécurité a été calculé en divisant la dose équivalente humaine pour la DSENO par la DHMR. ^a Le mirabegron a été administré aux animaux mâles au cours des 14 jours précédant l'accouplement.

↑ : augmentation; ↓ : diminution; NT : non testé

RÉFÉRENCES

1. Aizawa N, Homma Y, Igawa Y. Effects of Mirabegron, a Novel β 3-Adrenoceptor Agonist, on Primary Bladder Afferent Activity and Bladder Microcontractions in Rats Compared With the Effects of Oxybutynin. *Eur Urol.* 2012; 62:1165-73.
2. Bhide AA, *et al.* Use of mirabegron in treating overactive bladder. *Int Urogynecol J.* 2012 Oct;23(10):1345-8. Epub 2012 Mar 13.
3. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, *et al.* Randomized Double-blind, Active-controlled Phase 3 Study to Assess 12-Month Safety and Efficacy of Mirabegron, a β (3)-Adrenoceptor Agonist, in Overactive Bladder. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):296-305.
4. Dickinson J, Lewand M, Sawamoto T, *et al.* Effect of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics of Mirabegron. *Clin Drug Investig.* 2013 Jan;33(1):11-23.
5. Eltink C, Lee J, Schaddelee M, *et al.* Single dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of Mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist for treatment of overactive bladder. *J Clin Pharm and Thera.* 2012; epub DOI 10.5414/CP201782
6. Igawa Y, Yamazaki Y, Takeda H, Kaidoh K, Akahane M, Ajisawa Y, *et al.* Relaxant effects of isoproterenol and selective beta 3-adrenoceptor agonists on normal, low compliant and hyperreflexic human bladders. *J Urol.* 2001;165:240-4.
7. Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, *et al.* Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a β (3)-Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European-Australian Phase 3 Trial. *Eur Urol.* 2013 Feb;63(2):283-95.
8. Malik M, Gelderen EM, Lee JH, *et al.* Proarrhythmic Safety of Repeat Doses of Mirabegron in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-, and Active-Controlled Thorough QT Study. *Nature.* 2012; 92/6:696-706.
9. Nitti V, Auerbach S, Martin N, *et al.* Results of a randomized Phase III trial of Mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2012 Oct 15
10. Takasu T, Ukai M, Sato S, *et al.* Effect of (R)-2-(2-(2-Aminothiazol-4-yl)-4'-{2-[(2-hydroxy-2-phenylethyl)amino]ethyl} Acetanilide (YM178), a Novel Selective β 3-Adrenoceptor Agonist, on Bladder Function. *J Pharm and Exper Ther.* 2007; 321 : 642-647.
11. Takeda M, Obara K, Mizusawa T, Tomita Y, Arai K, Tsutsui T, *et al.* Evidence for beta 3-adrenoceptor subtypes in relaxation of the human urinary bladder detrusor: analysis by molecular biological and pharmacological methods. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999; 288:1367-73
12. Woods M, Carson N, Norton NW, Sheldon JH, Argentieri TM. Efficacy of the beta 3-

adrenergic receptor agonist CL-316243 on experimental bladder hyperreflexia and detrusor instability in the rat. *J Urol.* 2001;166:1142-7.

13. ^{Pr}MYRBETRIQ[®] (comprimés de mirabegron à libération prolongée, 25 mg et 50 mg), numéro de contrôle de la présentation: 192447, Monographie de produit, Astellas Pharma Canada, Inc., date de révision : 02 juin 2016

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

Pr APO-MIRABEGRON

Comprimés de mirabegron à libération prolongée

Ce dépliant est la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente d'APO-MIRABEGRON au Canada et a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce dépliant constitue un résumé et ne vous fournira pas tous les renseignements sur APO-MIRABEGRON. Si vous avez des questions au sujet du médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

APO-MIRABEGRON traite les symptômes d'hyperactivité vésicale, tels que :

- le besoin soudain d'uriner (l'urgenterie);
- le besoin d'uriner plus souvent que la normale (la fréquence mictionnelle accrue);
- l'incapacité de contrôler le moment où vous urinez (l'incontinence d'urgence).

Les effets de ce médicament :

APO-MIRABEGRON contient du mirabegron. Il agit en relâchant les muscles lisses de la vessie, ce qui réduit les symptômes d'hyperactivité vésicale.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- vous souffrez d'une tension artérielle très élevée non maîtrisée;
- vous êtes allergique au mirabegron ou aux autres ingrédients contenus dans APO-MIRABEGRON;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le mirabegron

Les ingrédients non médicinaux sont :

Acide ascorbique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, laque d'aluminium FD&C rouge no 40 (25 mg), laque d'aluminium indigotine, laque d'aluminium jaune D&C no 10, laque d'aluminium jaune soleil, oxyde de polyéthylène, polyéthylèneglycol, et stéarate de magnésium.

Le médicament revêt la forme posologique suivante :

Comprimés à libération prolongée de 25 mg ou 50 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser APO-MIRABEGRON, assurez-vous de parler à votre médecin ou pharmacien si vous :

- avez de la difficulté à uriner ou avez un faible débit urinaire;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- souffrez d'une maladie du foie grave;
- souffrez d'une maladie du rein grave;
- souffrez de glaucome (problème oculaire);
- souffrez d'une tension artérielle élevée ou avez des antécédents de tension artérielle élevée;
- souffrez de troubles cardiaques, y compris un rythme cardiaque irrégulier, une anomalie de l'activité électrique du cœur appelée « allongement de l'intervalle QT » ou avez des antécédents avérés d'allongement de l'intervalle QT;
- avez des antécédents de cardiopathie ischémique ou une fréquence cardiaque plus élevée que la normale.

APO-MIRABEGRON ne doit pas être administré aux patients âgés de moins de 18 ans.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base de plantes médicinales. APO-MIRABEGRON pourrait nuire à l'efficacité d'autres médicaments, tout comme d'autres médicaments pourraient nuire à l'efficacité d'APO-MIRABEGRON. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose ou de cesser de prendre l'un des médicaments.

APO-MIRABEGRON peut interagir avec les médicaments suivants :

- propafénone, ou flécaïnide, des médicaments utilisés pour traiter le rythme cardiaque irrégulier;
- digoxine;
- les médicaments connus pour élever le rythme cardiaque ou la tension artérielle;
- des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT/QTc et/ou causer la torsade de pointes.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT****Dose initiale habituelle :**

25 mg, une fois par jour, avec ou sans nourriture. Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau. Vous ne devez pas écraser ni mâcher le comprimé. Selon votre réaction et tolérance, votre médecin peut augmenter votre dose à 50 mg, une fois par jour. La dose maximale d'APO-MIRABEGRON est de 50 mg, une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-MIRABEGRON, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre médicament, prenez la prochaine dose à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose pour compenser une dose oubliée. Si vous oubliez plusieurs doses, informez votre médecin et suivez ses instructions.

QUE FAIRE EN CAS D'EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, APO-MIRABEGRON peut entraîner des effets secondaires. Les effets secondaires fréquents peuvent inclure :

- élévation de la tension artérielle;
- symptômes du rhume (rhinopharyngite);
- infection des voies urinaires
- constipation;
- diarrhée;
- étourdissements;
- céphalées;
- nausées;
- démangeaisons.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Éruption cutanée / urticaire			✓
	Rétention urinaire (incapacité de vider la vessie)			✓
	Fibrillation auriculaire (rythme cardiaque rapide et irrégulier)			✓
	Accident vasculaire cérébral			✓
Rare	Œdème de Quincke (gonflement du visage ou de la langue, difficultés à respirer)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous présentez un effet secondaire inattendu pendant que vous prenez APO-MIRABEGRON, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30°C. Protéger de l'humidité.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-MIRABEGRON :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les consommateurs. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/products/ca/fr/>), ou en composant le 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 30 janvier 2026