



# MYRBETRIC® MIRABEGRON 25-50 mg

Venta bajo receta

Comprimidos de liberación prolongada

## COMPOSICIÓN

Cada comprimido de liberación prolongada de **MYRBETRIC®25** contiene:

Mirabegron.....25 mg  
Excipientes: Macrogol 2.000.000, Macrogol 8.000, Hidroxipropilcelulosa, Butilhidroxitolueno, Estearato de magnesio, Opadry 03F43159, Agua purificada.....c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de **MYRBETRIC®50** contiene:

Mirabegron.....50 mg  
Excipientes: Macrogol 2.000.000, Macrogol 8.000, Hidroxipropilcelulosa, Butilhidroxitolueno, Estearato de magnesio, Opadry 03F2192, Agua purificada.....c.s.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Urológico, Antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04BD12.

## INDICACIONES

Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (VH).

## FARMACODINAMIA

### Mecanismo de acción

Mirabetric® es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico. Mirabegron indujo relajación del músculo liso de la vejiga en tejido aislado de rata y humano, aumentó las concentraciones del adenosin monofosfato cíclico (AMPC) en tejido de vejiga de rata y mostró un efecto relajante de la vejiga en modelos funcionales de vejiga de rata. Mirabegron aumentó el volumen medio miccional y disminuyó la frecuencia de las contracciones no miccionales, sin afectar a la presión de vaciado o la orina residual en modelos de hiperactividad de la vejiga en ratas. En un modelo en monos, mirabegron mostró una disminución de la frecuencia de vaciado. Estos resultados indican que mirabegron potencia la función de llenado de la orina estimulando los receptores beta 3 adrenérgicos en la vejiga.

Durante la fase de llenado de orina, cuando ésta se acumula en la vejiga, predomina la estimulación de la función simpática. Se libera noradrenalina de las terminaciones nerviosas, lo que induce predominantemente la activación del receptor beta adrenérgico en la musculatura de la vejiga y, por tanto, la relajación del músculo liso de la misma. Durante la fase de vaciado de la orina, la vejiga está predominantemente bajo el control del sistema nervioso parasimpático. La acetilcolina, liberada a partir de terminaciones nerviosas pélvicas, estimula a los receptores colinérgicos M2 y M3, induciendo la contracción de la vejiga. La activación de la vía M2 también inhibe el aumento de AMPc inducido por el receptor beta 3 adrenérgico. Por tanto, la estimulación del receptor beta 3 adrenérgico no debería interferir con el proceso de vaciado. Esto se confirmó en ratas con obstrucción parcial de la uretra, en las que mirabegron disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales sin que afectara al volumen miccional, a la presión de vaciado o al volumen de orina residual.

### Efectos farmacodinámicos

#### Urodinámica

Mirabegron a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas en varones con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y obstrucción de la salida vesical (BOO) no mostró efecto sobre los parámetros de cistometría y era seguro y bien tolerado. Los efectos de mirabegron sobre la velocidad de flujo máximo y la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo se evaluaron en un estudio urodinámico compuesto por 200 pacientes varones con STUI y BOO. La administración de mirabegron a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas no afectó de forma adversa a la velocidad de flujo máximo ni a la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo. En este estudio en pacientes varones con STUI/BOO, la media ajustada (SE) en el volumen residual postmiccional (ml) varió desde el inicio hasta el final del tratamiento: 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) para el placebo y los grupos de tratamiento de mirabegron 50 mg y 100 mg.

#### Efecto sobre el intervalo QT

Mirabegron a dosis de 50 mg o 100 mg no tenía efecto sobre el intervalo QT corregido individualmente en función de la frecuencia cardiaca (intervalo QTcI) cuando se evaluaba por sexos o como grupo completo.

En un estudio completo QT (TQT) (n=164 varones sanos y n=153 mujeres sanas con una edad media de 33 años) se evaluó el efecto de la administración repetida de mirabegron por vía oral a la dosis indicada (50 mg una vez al día) y a dos dosis supratrapéuticas (100 y 200 mg una vez al día) sobre el intervalo QTcI. Las dosis supratrapéuticas representan aproximadamente 2,6 y 6,5 veces la exposición de la dosis terapéutica, respectivamente. Se usó como control positivo una dosis única de 400 mg de moxifloxacino. Cada nivel de dosis de mirabegron y moxifloxacino se evaluó en grupos de tratamiento independientes incluido el control placebo (diseño cruzado paralelo). Tanto en los varones como en las mujeres que recibieron 50 mg y 100 mg de mirabegron, el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral no excedía de 10 ms en ninguno de los puntos temporales para la diferencia media de tiempo equivalente más larga con respecto al placebo en el intervalo QTcI.

En mujeres a las que se administró mirabegron a dosis de 50 mg, la diferencia media con respecto al placebo en el



intervalo QTcI a las 5 horas después de la dosis fue de 3,67 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 5,72 ms). En los varones, la diferencia fue de 2,89 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 4,90 ms). A una dosis de mirabegron de 200 mg, el intervalo QTcI no excedía de 10 ms en ningún punto temporal en los varones, mientras que en las mujeres el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral excedía de 10 ms entre las 0,5 y las 6 horas, con una diferencia máxima con respecto al placebo a las 5 horas donde el efecto medio fue de 10,42 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 13,44 ms). Los resultados de QTcF y QTcIf coincidían con los de QTcI.

En este estudio TQT, mirabegron aumentaba la frecuencia cardíaca en el ECG de forma dependiente de la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 50 mg a 200 mg examinado. La diferencia media máxima con respecto al placebo en la frecuencia cardíaca oscilaba de 6,7 lpm con 50 mg de mirabegron hasta 17,3 lpm con 200 mg de mirabegron en sujetos sanos.

#### **Efectos sobre la frecuencia del pulso y la presión arterial en pacientes con VH**

En los pacientes con VH (media de edad de 59 años) pertenecientes a tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración que recibieron 50 mg de mirabegron una vez al día, se observó un aumento en la diferencia media con respecto al placebo de aproximadamente 1 lpm en la frecuencia del pulso y de aproximadamente 1 mm Hg o menos en la presión arterial sistólica/presión arterial diastólica (PAS/PAD). Los cambios en la frecuencia del pulso y en la presión arterial son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

#### **Efecto sobre la presión intraocular (PIO)**

Dosis de 100 mg de mirabegron una vez al día no aumentaban la PIO en sujetos sanos tras 56 días de tratamiento. En un estudio en fase 1 en el que se evaluó el efecto de mirabegron sobre la PIO usando la tonometría de aplanación de Goldmann en 310 sujetos sanos, una dosis de 100 mg de mirabegron no era inferior al placebo para la variable principal de la diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el inicio del estudio al día 56 en la PIO media por sujeto; el límite superior del IC del 95% bilateral para la diferencia entre tratamientos entre 100 mg de mirabegron y placebo era de 0,3 mm Hg.

#### **Eficacia clínica y seguridad**

La eficacia de mirabegron se evaluó en tres estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados fase 3 de 12 semanas de duración para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia y frecuencia con o sin incontinencia. Se incluyeron pacientes mujeres (72%) y varones (28%) con una media de edad de 59 años (intervalo de 18 a 95 años). La población del estudio estaba compuesta por aproximadamente el 48% de pacientes no tratados previamente con antimuscarínicos y aproximadamente el 52% de pacientes tratados previamente con medicación antimuscarínica. En un estudio, 495 pacientes recibieron un control activo (tolterodina de liberación prolongada). Las variables co-primarias de eficacia fueron (1) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas y (2) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de micciones en 24 horas basado en un diario miccional de 3 días. Mirabegron mostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo tanto para las variables co-primarias como para las secundarias (ver tablas 1 y 2).

**Tabla 1: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para estudios agrupados.**

| Parámetro   | Estudios agrupados (046, 047, 074) |                      |
|---|------------------------------------|----------------------|
|   | Placebo                            | Mirabegron 50 mg     |
| <b>Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria)</b> |                                    |                      |
| n   | 878                                | 862                  |
| Media basal   | 2.73                               | 2.71                 |
| Cambio medio respecto al basal†   | -1.10                              | -1.49                |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)                                      | --                                 | -0.40 (-0.58, -0.21) |
| valor de p  | --                                 | <0.001#              |
| <b>Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria)</b>                    |                                    |                      |
| n   | 1328                               | 1324                 |
| Media basal   | 11.58                              | 11.70                |
| Cambio medio respecto al basal†   | -1.20                              | -1.75                |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)                                      | --                                 | -0.55 (-0.75, -0.36) |
| valor de p  | --                                 | <0.001#              |
| <b>Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario)</b>                              |                                    |                      |
| n   | 1328                               | 1322                 |
| Media basal   | 159.2                              | 159.0                |
| Cambio medio respecto al basal†   | 9.4                                | 21.4                 |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)                                      | --                                 | 11.9 (8.3, 15.5)     |
| valor de p  | --                                 | <0.001#              |
| <b>Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario)</b>                                   |                                    |                      |
| n   | 1325                               | 1323                 |
| Media basal   | 2.39                               | 2.42                 |
| Cambio medio respecto al basal†   | -0.15                              | -0.26                |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)                                      | --                                 | -0.11 (-0.16, -0.07) |
| valor de p  | --                                 | <0.001#              |

| <b>Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario)</b> |       |                      |
|--|-------|----------------------|
| n  | 858   | 834                  |
| Media basal  | 2.42  | 2.42                 |
| Cambio medio respecto al basal†  | -0.98 | -1.38                |
| Diferencia media respecto al placebo‡ (IC 95%)   | --    | -0.40 (-0.57, -0.23) |
| valor de p   | --    | <0.001#              |
| <b>Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario)</b>        |       |                      |
| n  | 1324  | 1320                 |
| Media basal  | 5.61  | 5.80                 |
| Cambio medio respecto al basal†  | -1.29 | -1.93                |
| Diferencia media respecto al placebo‡ (IC 95%)   | --    | -0.64 (-0.89, -0.39) |
| valor de p   | --    | <0.001#              |
| <b>Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario)</b>            |       |                      |
| n  | 1195  | 1189                 |
| Media basal  | 4.87  | 4.82                 |
| Cambio medio respecto al basal†  | 1.25  | 2.01                 |
| Diferencia media respecto al placebo‡ (IC 95%)   | --    | 0.76 (0.52, 1.01)    |
| valor de p   | --    | <0.001*              |

Los estudios agrupados estaban constituidos por los estudios 046 (Europa / Australia), 047 (Norteamérica [NA]) y 074 (Europa / NA).

† Media de mínimos cuadrados ajustada por valor basal, sexo y estudio.

\*Superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo al nivel de 0,05 sin ajuste de multiplicidad.

#Superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo a nivel 0,05 con ajuste por multiplicidad. FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio doble ciego y de los que se disponía de un diario miccional basal y al menos un diario miccional post-basal con una medición de la micción.

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos un episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

IC: Intervalo de confianza

**Tabla 2: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para los estudios 046, 047 y 074.**

| Parámetro   | Estudio 046 |                  |                     | Estudio 047 |                  | Estudio 074 |                  |
|---|-------------|------------------|---------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
|   | Placebo     | Mirabegron 50 mg | Tolterodina ER 4 mg | Placebo     | Mirabegron 50 mg | Placebo     | Mirabegron 50 mg |
| <b>Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria)</b> |             |                  |                     |             |                  |             |                  |
| n   | 291         | 293              | 300                 | 325         | 312              | 262         | 257              |
| Media basal   | 2.67        | 2.83             | 2.63                | 3.03        | 2.77             | 2.43        | 2.51             |
| Cambio medio respecto al basal†   | -1.17       | -1.57            | -1.27               | -1.13       | -1.47            | -0.96       | -1.38            |
| Diferencia media respecto al placebo‡   | --          | -0.41            | -0.10               | --          | -0.34            | --          | -0.42            |
| Intervalo de confianza del 95%  | --          | (-0.72,-0.09)    | (-0.42, 0.21)       | --          | (-0.66, -0.03)   | --          | (-0.76, -0.08)   |
| valor de p  | --          | 0.003#           | 0.11                | --          | 0.026#           | --          | 0.001#           |
| <b>Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria)</b>                    |             |                  |                     |             |                  |             |                  |
| n   | 480         | 473              | 475                 | 433         | 425              | 415         | 426              |
| Media basal   | 11.71       | 11.65            | 11.55               | 11.51       | 11.80            | 11.48       | 11.66            |
| Cambio medio respecto al basal†   | -1.34       | -1.93            | -1.59               | -1.05       | -1.66            | -1.18       | -1.60            |
| Diferencia media respecto al placebo‡   | --          | -0.60            | -0.25               | --          | -0.61            | --          | -0.42            |
| Intervalo de confianza del 95%  | --          | (-0.90, -0.29)   | (-0.55, 0.06)       | --          | (-0.98, -0.24)   | --          | (-0.76, -0.08)   |
| valor de p  | --          | <0.001#          | 0.11                | --          | 0.001#           | --          | 0.015#           |
| <b>Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario)</b>                              |             |                  |                     |             |                  |             |                  |
| n   | 480         | 472              | 475                 | 433         | 424              | 415         | 426              |
| Media basal   | 156.7       | 161.1            | 158.6               | 157.5       | 156.3            | 164.0       | 159.3            |
| Cambio medio respecto al basal†   | 12.3        | 24.2             | 25.0                | 7.0         | 18.2             | 8.3         | 20.7             |
| Diferencia media respecto al placebo‡   | --          | 11.9             | 12.6                | --          | 11.1             | --          | 12.4             |

|  |       |                |                |       |                |       |                |
|--|-------|----------------|----------------|-------|----------------|-------|----------------|
| Intervalo de confianza del 95%   | --    | (6.3, 17.4)    | (7.1, 18.2)    | --    | (4.4, 17.9)    | --    | (6.3, 18.6)    |
| valor de <i>p</i>  | --    | <0.001#        | <0.001*        | --    | 0.001#         | --    | <0.001#        |
| <b>Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario)</b>  |       |                |                |       |                |       |                |
| n  | 480   | 472            | 473            | 432   | 425            | 413   | 426            |
| Media basal  | 2.37  | 2.40           | 2.41           | 2.45  | 2.45           | 2.36  | 2.41           |
| Cambio medio respecto al basal†  | -0.22 | -0.31          | -0.29          | -0.08 | -0.19          | -0.15 | -0.29          |
| Diferencia media respecto al placebo‡  | --    | -0.09          | -0.07          | --    | -0.11          | --    | -0.14          |
| Intervalo de confianza del 95%   | --    | (-0.17,-0.02)  | (-0.15, 0.01)  | --    | (-0.18, -0.04) | --    | (-0.22, -0.06) |
| valor de <i>p</i>  | --    | 0.018*         | 0.085          | --    | 0.004*         | --    | <0.001‡        |
| <b>Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario)</b> |       |                |                |       |                |       |                |
| n  | 283   | 286            | 289            | 319   | 297            | 256   | 251            |
| Media basal  | 2.43  | 2.52           | 2.37           | 2.56  | 2.42           | 2.24  | 2.33           |
| Cambio medio respecto al basal†  | -1.11 | -1.46          | -1.18          | -0.89 | -1.32          | -0.95 | -1.33          |
| Diferencia media respecto al placebo‡  | --    | -0.35          | -0.07          | --    | -0.43          | --    | -0.39          |
| Intervalo de confianza del 95%   | --    | (-0.65, -0.05) | (-0.38, 0.23)  | --    | (-0.72,-0.15)  | --    | (-0.69, -0.08) |
| valor de <i>p</i>  | --    | 0.003*         | 0.26           | --    | 0.005*         | --    | 0.002‡         |
| <b>Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario)</b>        |       |                |                |       |                |       |                |
| n  | 479   | 470            | 472            | 432   | 424            | 413   | 426            |
| Media basal  | 5.78  | 5.72           | 5.79           | 5.61  | 5.90           | 5.42  | 5.80           |
| Cambio medio respecto al basal†  | -1.65 | -2.25          | -2.07          | -0.82 | -1.57          | -1.35 | -1.94          |
| Diferencia media respecto al placebo‡  | --    | -0.60          | -0.42          | --    | -0.75          | --    | -0.59          |
| Intervalo de confianza del 95%   | --    | (-1.02, -0.18) | (-0.84, -0.00) | --    | (-1.20, -0.30) | --    | (-1.01, -0.16) |
| valor de <i>p</i>  | --    | 0.005*         | 0.050*         | --    | 0.001*         | --    | 0.007‡         |
| <b>Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario)</b>            |       |                |                |       |                |       |                |
| n  | 428   | 414            | 425            | 390   | 387            | 377   | 388            |
| Media basal  | 4.11  | 3.95           | 3.87           | 5.5   | 5.4            | 5.13  | 5.13           |
| Cambio medio respecto al basal†  | 1.89  | 2.55           | 2.44           | 0.7   | 1.5            | 1.05  | 1.88           |
| Diferencia media respecto al placebo‡  | --    | 0.66           | 0.55           | --    | 0.8            | --    | 0.83           |
| Intervalo de confianza del 95%   | --    | (0.25, 1.07)   | (0.14, 0.95)   | --    | (0.4, 1.3)     | --    | (0.41, 1.25)   |
| valor de <i>p</i>  | --    | 0.001*         | 0.008*         | --    | <0.001*        | --    | <0.001*        |

† Media de mínimos cuadrados ajustada por valor basal, sexo, y región geográfica.

\* Superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0.05 sin ajuste de multiplicidad.

# Superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0.05 con ajuste de multiplicidad.

‡ No superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0.05 con ajuste de multiplicidad.

FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio doble ciego y de los que se disponía de un diario miccional basal y al menos un diario miccional post-basal con una medición de la micción.

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos un episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

Mirabegron 50 mg una vez al día era eficaz en la primera medida de la semana 4 y la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. En un estudio a largo plazo comparativo directo y aleatorizado se demostró que la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 1 año.

#### **Mejora subjetiva en las mediciones de la calidad de vida relacionadas con la salud**

En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración el tratamiento de los síntomas de VH con mirabegron una vez al día, se dio como resultado una mejora estadísticamente significativa con respecto al placebo en las siguientes medidas de calidad de vida relacionada con la salud: satisfacción con el tratamiento y molestia de los síntomas.

#### **Eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo con antimuscarínicos para la VH**

Se demostró la eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo antimuscarínico para la VH.

Además, mirabegron mostró eficacia en pacientes que previamente interrumpieron el tratamiento para la VH con antimuscarínicos debido a un efecto insuficiente (ver Tabla 3).

**Tabla 3: Variables co-primarias de eficacia para pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos**

| Parámetro   | Estudios agrupados (046, 047, 074) |                  | Estudio 046 |                  |                    |
|---|------------------------------------|------------------|-------------|------------------|--------------------|
|   | Placebo                            | Mirabegron 50 mg | Placebo     | Mirabegron 50 mg | Tolterodina ER 4mg |
| <b>Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos</b>  |                                    |                  |             |                  |                    |
| <b>Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I)</b>   |                                    |                  |             |                  |                    |
| n   | 518                                | 506              | 167         | 164              | 160                |
| Media basal   | 2.93                               | 2.98             | 2.97        | 3.31             | 2.86               |
| Cambio medio respecto al basal†   | -0.92                              | -1.49            | -1.00       | -1.48            | -1.10              |
| Diferencia media respecto al placebo†   | --                                 | -0.57            | --          | -0.48            | -0.10              |
| Intervalo de confianza del 95%  | --                                 | (-0.81, -0.33)   | --          | (-0.90, -0.06)   | (-0.52, 0.32)      |
| <b>Número medio de micciones en 24 horas (FAS)</b>  |                                    |                  |             |                  |                    |
| n   | 704                                | 688              | 238         | 240              | 231                |
| Media basal   | 11.53                              | 11.78            | 11.90       | 11.85            | 11.76              |
| Cambio medio respecto al basal†   | -0.93                              | -1.67            | -1.06       | -1.74            | -1.26              |
| Diferencia media respecto al placebo†   | --                                 | -0.74            | --          | -0.68            | -0.20              |
| Intervalo de confianza del 95%  | --                                 | (-1.01, -0.47)   | --          | (-1.12, -0.25)   | (-0.64, 0.23)      |
| <b>Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos que abandonan el tratamiento debido un efecto insuficiente</b> |                                    |                  |             |                  |                    |
| <b>Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I)</b>   |                                    |                  |             |                  |                    |
| n   | 336                                | 335              | 112         | 105              | 102                |
| Media basal   | 3.03                               | 2.94             | 3.15        | 3.50             | 2.63               |
| Cambio medio respecto al basal†   | -0.86                              | -1.56            | -0.87       | -1.63            | -0.93              |
| Diferencia media respecto al placebo†   | --                                 | -0.70            | --          | -0.76            | -0.06              |
| Intervalo de confianza del 95%  | --                                 | (-1.01, -0.38)   | --          | (-1.32, -0.19)   | (-0.63, 0.50)      |
| <b>Número medio de micciones en 24 horas (FAS)</b>  |                                    |                  |             |                  |                    |
| n   | 466                                | 464              | 155         | 160              | 155                |
| Media basal   | 11.60                              | 11.67            | 11.89       | 11.49            | 11.99              |
| Cambio medio respecto al basal†   | -0.86                              | -1.54            | -1.03       | -1.62            | -1.11              |
| Diferencia media respecto al placebo†   | --                                 | -0.67            | --          | -0.59            | -0.08              |
| Intervalo de confianza del 95%  | --                                 | (-0.99, -0.36)   | --          | (-1.15, -0.04)   | (-0.64, 0.47)      |

Los estudios agrupados estaban constituidos por los estudios 046 (Europa / Australia), 047 (Norteamérica [NA]) y 074 (Europa / NA).

† Media de mínimos cuadrados ajustada por valor inicial, sexo, estudio, subgrupo y subgrupo de interacción de tratamiento para los estudios agrupados y media de mínimos cuadrados ajustada por valor inicial, sexo, región geográfica, subgrupo y subgrupo de interacción de tratamiento para el estudio 046.

FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio doble ciego y el que se dispónia de un diario miccional basal y al menos un diario miccional pos-basal con una medición de la micción.

FAS-I: subpoblación de FAS que también tenía al menos un episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

## FARMACOCINETICA

### Absorción

Tras la administración oral de mirabegron en voluntarios sanos, el fármaco se absorbe hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) entre las 3 y las 4 horas. La biodisponibilidad absoluta aumentó del 29% a dosis de 25 mg al 35% a dosis de 50 mg. La  $C_{max}$  media y el AUC media aumentaron proporcionalmente más que la dosis en todo el intervalo de dosis. En la población general de varones y mujeres un aumento de 2 veces en la dosis, de 50 mg a 100 mg de mirabegron, aumentó la  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-24h</sub> aproximadamente 2,9 y 2,6 veces, respectivamente, mientras que un aumento de 4 veces en la dosis, de 50 mg a 200 mg de mirabegron, aumentó la  $C_{max}$  y el AUC<sub>0-24h</sub> aproximadamente 8,4 y 6,5 veces. Las concentraciones en estado estacionario se consiguen en los 7 días siguientes a la administración de mirabegron una vez al día. Después de una administración diaria, la exposición en plasma de mirabegron en estado estacionario es aproximadamente el doble que la observada tras una dosis única.

### Efecto de los alimentos sobre la absorción

La administración conjunta de un comprimido de 50 mg con una comida con alto contenido en grasa redujo la  $C_{max}$  y el AUC de mirabegron el 45% y el 17%, respectivamente. Una comida con bajo contenido en grasas disminuyó la  $C_{max}$  y el AUC de mirabegron el 75% y el 51%, respectivamente. En los estudios en fase 3 se administró mirabegron con o sin alimentos y se demostró tanto la seguridad como la eficacia. Por tanto, mirabegron puede tomarse con o sin alimentos a la dosis recomendada.

### Distribución

Mirabegron se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario ( $V_{dss}$ ) es aproximadamente de 1.670 l. Mirabegron se une (aproximadamente el 71%) a proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad

moderada por la albúmina y la alfa 1glicoproteína ácida. Mirabegron se distribuye entre los eritrocitos. La concentración en eritrocitos *in vitro* de <sup>14</sup>C-mirabegron era aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.

### **Biotransformación**

Mirabegron se metaboliza a través de múltiples vías que implican dealquilación, oxidación, glucuronidación (directa) e hidrólisis de amidas. Mirabegron es el principal componente en circulación tras la administración de una única dosis de <sup>14</sup>C-mirabegron. Se observaron dos metabolitos principales en el plasma humano; ambos son glucurónidos en fase 2 que representan el 16% y el 11% de la exposición total. Estos metabolitos no son farmacológicamente activos.

En base a los estudios *in vitro*, mirabegron es poco probable que inhiba el metabolismo de los medicamentos administrados de manera conjunta que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1, porque mirabegron no inhibió la actividad de estas enzimas a concentraciones clínicamente relevantes. Mirabegron no indujo al CYP1A2 ni al CYP3A. Se prevé que mirabegron no provoque una inhibición clínicamente relevante del transporte mediado por el OCT.

Aunque los estudios *in vitro* sugieren la participación de CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo oxidativo de mirabegron, los resultados *in vivo* indican que estas isoenzimas tienen una función limitada en la eliminación total. Los estudios *in vitro* y *ex vivo* han mostrado la implicación de la butirilcolinesterasa, la UGT y, posiblemente, la alcohol deshidrogenasa (ADH) en el metabolismo de mirabegron, además de CYP3A4 y CYP2D6.

### **Polimorfismo del CYP2D6**

En sujetos sanos que genotípicamente son metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6 (utilizados como sustitutos para la inhibición de CYP2D6), la media de la  $C_{\max}$  y del  $AUC_{\text{inf}}$  de una única dosis de 160 mg de una formulación IR de mirabegron eran el 14% y el 19% más altos que en aquellos que metabolizan el fármaco rápidamente, lo que indica que el polimorfismo genético de CYP2D6 tiene un impacto mínimo sobre la media de la exposición en plasma a mirabegron. No se prevé la interacción de mirabegron con inhibidores conocidos de CYP2D6, por lo que no se ha estudiado esta posibilidad. No es necesario ajustar la dosis de mirabegron cuando se administra con inhibidores de CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6.

### **Eliminación**

El aclaramiento corporal total ( $CL_{\text{tot}}$ ) del plasma es aproximadamente de 57 l/h. La semivida de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) es aproximadamente de 50 horas. El aclaramiento renal ( $CL_{\text{R}}$ ) es aproximadamente de 13 l/h, que se corresponde con prácticamente el 25% del  $CL_{\text{tot}}$ . La eliminación renal de mirabegron se produce principalmente a través de la secreción tubular activa junto con la filtración glomerular. La excreción en orina de mirabegron inalterado es dosis-dependiente y oscila desde aproximadamente el 6,0% tras una dosis diaria de 25 mg al 12,2% si la dosis diaria es de 100 mg. Tras la administración de 160 mg de <sup>14</sup>C-mirabegron a voluntarios sanos, aproximadamente el 55% del marcaje radiactivo se recuperó en la orina y el 34% en las heces. El mirabegron inalterado representa el 45% de la radiactividad en la orina, lo que indica la presencia de metabolitos. El mirabegron inalterado representa la mayoría de la radiactividad fecal.

### **Edad**

La  $C_{\max}$  y el AUC de mirabegron y sus metabolitos después de dosis múltiples orales en voluntarios ancianos ( $\geq 65$  años) eran similares a los de voluntarios jóvenes (18 a 45 años).

### **Sexo**

La  $C_{\max}$  y el AUC son aproximadamente del 40% al 50% más altos en mujeres que en varones. Las diferencias entre sexos en la  $C_{\max}$  y el AUC se atribuyen a diferencias en el peso corporal y en la biodisponibilidad.

### **Raza**

La farmacocinética de mirabegron no está influenciada por la raza.

### **Insuficiencia renal**

Tras la administración de una dosis única de 100 mg de mirabegron a voluntarios con insuficiencia renal leve (TFGe- MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la media de la  $C_{\max}$  y del AUC de mirabegron aumentaron el 6% y el 31% con respecto a voluntarios con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal moderada (TFGe-MDRD de 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la  $C_{\max}$  y el AUC aumentaron el 23% y el 66%, respectivamente. En voluntarios con insuficiencia renal grave (TFGe17 MDRD de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), los valores medios de la  $C_{\max}$  y del AUC eran el 92% y el 118% más altos. Mirabegron no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o pacientes que requieren hemodiálisis).

### **Insuficiencia hepática**

Tras la administración de una única dosis de 100 mg de mirabegron en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), la media de la  $C_{\max}$  y el AUC de mirabegron habían aumentado el 9% y el 19% con respecto a voluntarios con una función hepática normal. En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), los valores medios de  $C_{\max}$  y AUC eran el 175% y el 65% más altos. Mirabegron no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

## **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

#### **Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)**

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Insuficiencia renal y hepática**

Myrbetric® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y FARMACOCINETICA).

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A.

No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegron y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas de CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de mirabegron sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.

#### **Efecto de los inhibidores enzimáticos**

En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegron (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando Myrbetric® se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG de 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día con o sin alimentos (ver sección POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). No se recomienda Myrbetric® en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Efectos de los inductores enzimáticos**

Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegron. No se requiere ajuste de dosis para mirabegron cuando se administre con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores del CYP3A o P-gp.

#### **Efecto de mirabegron sobre los sustratos CYP2D6**

En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de mirabegron sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con mirabegron. La administración de dosis múltiples de mirabegron IR una vez al día resultó en un incremento del 90% en la C<sub>máx</sub> y en un incremento del 229% en el AUC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de mirabegron una vez al día resultó en un incremento del 79% en la C<sub>máx</sub> y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.

Se recomienda precaución si mirabegron se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, flecaínida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si mirabegron se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente.

#### **Efecto de mirabegron en los transportadores**

Mirabegron es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegron aumentó la C<sub>máx</sub> y el AUC hasta un 29% y 27% respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. Para los pacientes que están iniciando una combinación de Myrbetric® y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben monitorizarse y utilizarse para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debería considerar el potencial de mirabegron para la inhibición de P-gp cuando se combina Myrbetric® con sustratos P-gp sensibles como por ejemplo dabigatran.

**Otras interacciones.** No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra mirabegron de forma concomitante con dosis terapéuticas de solifenacina, tamsulosina, warfarina, metformina o un anticonceptivo oral combinado que contenga etinilestradiol y levonorgestrel. No se recomienda ajuste de dosis.

El aumento de la exposición a mirabegron debido a las interacciones farmacológicas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

En estudios preclínicos se han identificado órganos diana de toxicidad que coinciden con las observaciones clínicas. Se observaron en ratas aumentos transitorios en las enzimas hepáticas y cambios en los hepatocitos (necrosis y disminución en las partículas de glucógeno). También se observó un aumento de la frecuencia cardiaca en ratas, conejos, perros y monos. Los estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad no han mostrado potencial genotóxico o carcinogénico *in vivo*.

No se observaron efectos sobre la fertilidad a dosis subletales (dosis equivalente en humanos fueron 19 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH)). Las principales conclusiones de los estudios de desarrollo embrionofetal en conejo incluían malformación del corazón (aorta dilatada, cardiomegalia) a las exposiciones sistémicas de 36 veces superiores a las observadas a la DMRH. Además, se observaron malformaciones del pulmón (ausencia del lóbulo accesorio del pulmón) y aumento de la pérdida post-implantación en el conejo a las exposiciones sistémicas 14 veces superiores a las observadas a la DMRH, mientras que se notificaron efectos reversibles en osificación (costillas onduladas, osificación tardía, disminución del número de esternebras osificadas, metacarpos o metatarsos) a exposiciones sistémicas 22 veces superiores a las observadas a la DMRH.

La toxicidad embrionofetal observada ocurrió a dosis asociadas con la toxicidad maternal. Las malformaciones cardiovasculares observadas en el conejo mostraron ser mediadas vía activación del receptor beta 1 adrenérgico.

Los estudios farmacocinéticos realizados con mirabegron marcado con radioactividad han mostrado que el compuesto original y/o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas a niveles que son aproximadamente 1,7 veces superior a los niveles plasmáticos 4 horas después de la administración (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de mirabegron en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

No se recomienda utilizar Myrbetric® durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Lactancia

Mirabegron se excreta en la leche de roedores y, por tanto, se espera que esté presente en la leche humana (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegron sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos sobre el lactante. Mirabegron no debe administrarse durante la lactancia.

## Fertilidad

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de mirabegron sobre la fertilidad en animales (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). No se ha establecido el efecto de mirabegron sobre la fertilidad humana.

## Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Myrbetric® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de mirabegron se evaluó en 8.433 pacientes con VH, de los cuales 5.648 recibieron al menos una dosis de mirabegron en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron mirabegron al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con mirabegron y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con 50 mg de mirabegron durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración son taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% en los pacientes que recibieron 50 mg de mirabegron. La taquicardia indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes tratados con 50 mg de mirabegron. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes tratados con 50 mg de mirabegron. Las infecciones del tracto urinario no indujeron la retirada de ninguno de los pacientes tratados con 50 mg de mirabegron. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%).

Las reacciones adversas observadas durante el estudio con control activo (antimuscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración.

### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se reflejan las reacciones adversas observadas con mirabegron en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración.

La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA            | Frecuentes                    | Poco frecuentes  | Raras                                      |
|--|-------------------------------|--|--|
| Infecciones e infestaciones                            | Infección del tracto urinario | Infección vaginal<br>Cistitis  |  |
| Trastornos oculares                                    |                               |  | Edema de párpados                          |
| Trastornos cardíacos                                   | Taquicardia                   | Palpitación<br>Fibrilación auricular   |  |
| Trastornos gastrointestinales                          |                               | Dispepsia<br>Gastritis   | Edema labial                               |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |                               | Urticaria<br>Erupción<br>Erupción macular<br>Erupción papular<br>Prurito                                     | Vasculitis<br>leucocitoclástica<br>Púrpura |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |                               | Hinchazón de las articulaciones  |  |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        |                               | Prurito vulvovaginal   |  |
| Exploraciones complementarias                          |                               | Aumento de la presión arterial<br>Aumento niveles de GGt<br>Aumento niveles de AST<br>Aumento niveles de ALT |  |

## SOBREDOSIS

Mirabegron se ha administrado a voluntarios sanos a dosis únicas de hasta 400 mg. A esta dosis, entre los acontecimientos adversos notificados se incluyeron palpitaciones (1 de 6 sujetos) y aumentos de la frecuencia del pulso que excedía de 100 latidos por minuto (lpm) (3 de 6 sujetos). Dosis múltiples de mirabegron de hasta 300 mg diarios durante 10 días mostraron aumentos en la frecuencia del pulso y en la presión arterial sistólica cuando se administraban a voluntarios sanos.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y complementario. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento de la frecuencia del pulso, la presión arterial y el ECG.

*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

***Optativamente otros centros de Intoxicaciones".***

## PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30 comprimidos de liberación prolongada.

## CONSERVACIÓN

En su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C.



## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Myrbetric® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Myrbetric®
3. Cómo usar Myrbetric®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Myrbetric®
6. Contenido del envase e información adicional

### **1. Qué es Myrbetric® y para qué se utiliza**

Myrbetric® contiene el principio activo mirabegron. Es un medicamento que relaja el músculo liso de la vejiga (denominado agonista de los receptores beta 3 adrenérgicos), que reduce los síntomas asociados a la vejiga hiperactiva.

Myrbetric® se utiliza para tratar los síntomas de vejiga hiperactiva en adultos que:

- repentinamente necesitan vaciar su vejiga (denominado urgencia)
- tienen que vaciar su vejiga más a menudo de lo normal (denominado aumento de la frecuencia urinaria)
- son incapaces de controlarse cuando su vejiga está llena (denominado incontinencia de urgencia)

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Myrbetric®**

#### **No use Myrbetric®:**

- si es alérgico al mirabegron o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

#### **Advertencias y precauciones**

#### **Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Myrbetric®:**

- si tiene problemas para vaciar su vejiga o tiene un chorro de orina débil o si toma otros medicamentos para el tratamiento de la vejiga hiperactiva tales como drogas anticolinérgicas.
- si tiene problemas de riñón o de hígado. Puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis o puede decirle que no use Myrbetric®, especialmente si está tomando otros medicamentos tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir o claritromicina. Informe a su médico sobre los medicamentos que toma.
- si tiene una presión arterial muy alta no controlada.
- si tiene una anomalía conocida en el ECG (estudio del corazón) como prolongación del intervalo QT o está tomando cualquier medicamento conocido por causar dicha anomalía tales como: medicamentos utilizados para las alteraciones del ritmo cardíaco como por ejemplo quinidina, sotalol, procainamida, ibutilida, flecainida, dofetilida y amiodarona; medicamentos utilizados para la rinitis alérgica; medicamentos antipsicóticos (medicamentos para enfermedades mentales) como por ejemplo tioridazina, mesoridazina, haloperidol y clorpromazina; agentes antiinfecciosos como por ejemplo pentamidina, moxifloxacino, eritromicina y claritromicina.

#### **Niños y adolescentes**

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años debido a que la seguridad y eficacia de Myrbetric® en este grupo de edad no ha sido establecida.

#### **Uso de Myrbetric® con otros medicamentos**

Informe a su médico farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Myrbetric® puede afectar al modo en cómo funcionan otros medicamentos, al igual que otros medicamentos pueden afectar a cómo funciona este medicamento.

- Informe a su médico si usted utiliza tioridazina (un medicamento para enfermedades mentales), propafenona o flecainida (medicamentos para anomalías del ritmo cardíaco), imipramina o desipramina (medicamentos utilizados para la depresión). Estos medicamentos específicos pueden requerir que su médico ajuste la dosis.
- Informe a su médico si usted utiliza digoxina, (un medicamento para la insuficiencia cardíaca o en caso de anomalías del ritmo cardíaco). Su médico medirá los niveles en sangre de este medicamento. Si el nivel en sangre está fuera del intervalo permitido, su médico ajustará la dosis de digoxina.
- Informe a su médico si usted utiliza dabigatran etexilato (un medicamento para prevenir la formación de coágulos de sangre en las venas después de una cirugía de sustitución de rodilla o de reemplazo de cadera). Puede que su médico tenga que ajustar la dosis de este medicamento.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, no debería de utilizar Myrbetric®.

Si está en período de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Es probable que este medicamento pase a la leche materna. Usted junto con su médico deberán decidir si utilizar Myrbetric® o dar el pecho. Nunca haga ambas cosas.

## Conducción y uso de máquinas

No existe información que sugiera que este medicamento afecta a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

### 3. Cómo usar Myrbetric®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es un comprimido de 50 mg por vía oral una vez al día. Si tiene problemas renales o hepáticos, puede que sea necesario que su médico reduzca la dosis a un comprimido de 25 mg por vía oral una vez al día. Debe tomar este medicamento con líquido y tragar el comprimido entero. No machaque ni mastique el comprimido. Myrbetric® puede tomarse con o sin alimentos.

#### Si toma más Myrbetric® del que debe

Si toma más comprimidos de los que se le indicó, o si alguna persona toma sus comprimidos de forma accidental, solicite inmediatamente asesoramiento a su médico, farmacéutico u hospital.

Entre los síntomas de sobredosis pueden incluirse un latido cardíaco enérgico, un aumento de la frecuencia del pulso y un aumento de la presión arterial.

#### Si olvidó tomar Myrbetric®

Si olvidó tomar su medicamento, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde. Si quedan menos de 6 horas para la siguiente dosis programada, omita la dosis y continúa tomando el medicamento a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Si olvida varias dosis, consulte a su médico y siga sus recomendaciones.

#### Si interrumpe el tratamiento con Myrbetric®

No interrumpa el tratamiento con Myrbetric® antes de tiempo si no observa un efecto inmediato. Puede que su vejiga necesite un tiempo para adaptarse. Debe seguir tomando sus comprimidos. No deje de tomarlos cuando mejore el estado de su vejiga. La interrupción del tratamiento puede dar lugar a la recurrencia de los síntomas de vejiga hiperactiva.

No deje de tomar Myrbetric® sin consultar primero con su médico, ya que puede que reaparezcan los síntomas de vejiga hiperactiva.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Myrbetric® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Entre los efectos adversos más graves puede incluirse latido cardíaco irregular (fibrilación auricular). Este es un efecto adverso poco frecuente (puede afectar a 1 de cada 100 personas), pero si este efecto adverso aparece, deje inmediatamente de tomar el medicamento y busque asesoramiento médico urgente.

Otros efectos adversos incluyen:

#### Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia).

- Infección de las estructuras que conducen la orina (infecciones de las vías urinarias).

#### Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Infección de vejiga (cistitis).

- Sensación de los latidos del corazón (palpitaciones).

- Infección vaginal.

- Indigestión (dispepsia).

- Infección de estómago (gastritis).

- Hinchazón de las articulaciones.

- Picor en la vulva o en la vagina (prurito vulvovaginal)

- Aumento de la presión arterial.

- Aumento de las enzimas hepáticas (GGT, AST y ALT).

- Picor, erupción o habones (urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular, prurito).

#### Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Hinchazón de los párpados (edema de párpados).

- Hinchazón de los labios (edema de labios).

- Manchas pequeñas de color púrpura sobre la piel (púrpura).

- Inflamación de vasos sanguíneos pequeños que afecta principalmente a la piel (vasculitis leucocitoclástica).

Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## 5. Conservación de Myrbetric®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, blíster o frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Myrbetric®

• El principio activo es mirabegron. Cada comprimido contiene 25 mg o 50 mg de mirabegron.

• Los demás componentes son: Núcleo del comprimido: macrogales, hidroxipropilcelulosa, butilhidroxitolueno, este-

arato de magnesio. Recubrimiento: hipromelosa, macrogol, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) (solo comprimidos de 25 mg).

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Myrbetric® 25 mg comprimidos de liberación prolongada recubiertos con película son comprimidos recubiertos de color marrón, forma ovalada, marcados con el logotipo de la compañía y «325» en el mismo lado.

Myrbetric® 50 mg comprimidos de liberación prolongada recubiertos con película son comprimidos recubiertos de color amarillo, forma ovalada, marcados con el logotipo de la compañía y «355» en el mismo lado.

**"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Gador

*Al Cuidado de la Vida*

*Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)  
o solicítela por correo electrónico: [info@gador.com.ar](mailto:info@gador.com.ar)*

# Gador

Elaborado por: Astellas Pharma Technologies, Inc. Norman, Oklahoma 73072, USA

Acondicionado por: Astellas Europe B.V. Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Holanda.

Importado, Distribuido y Comercializado por:

GADOR S.A.

Darwin 429 C1414CUI, Buenos Aires, Tel.: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmaceutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°57.337

Fecha de última revisión: 08 /2014

G00153900-00 / 13E022-MIR-AR

Material



Reciclable