



COMPOSICIÓN:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Mirabegron 50 mg.

Excipientes: Fosfato tricálcico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Etilcelulosa, Estearato de magnesio, Butilhidroxitolueno.

Recubrimiento: Opadry blanco, Color amarillo N°6.

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: Urológicos; Fármacos para frecuencia urinaria e incontinencia.

Código ATC: G04BD12.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Tratamiento de la vejiga hiperactiva (VH), en pacientes adultos con síntomas de incontinencia urinaria de urgencia, urgencia y polaquiuria.

Tratamiento de la hiperactividad neurogénica del detrusor en pacientes pediátricos de entre 3 años y menos de 18 años.

Mecanismo de acción

En la vejiga hiperactiva (VH), el detrusor se contrae de forma involuntaria durante la fase de llenado. Este desbalance se debe a un exceso de señal colinérgica (M3) y una insuficiencia de la señal $\beta 3$ -adrenérgica.

Mirabegron corrige este desbalance estimulando directamente los receptores $\beta 3$ del detrusor.

Acción sobre el músculo detrusor uniéndose selectivamente a receptores $\beta 3$ -adrenérgicos, activación de adenilato ciclasa produciendo un aumento de AMPc, produciendo la relajación del músculo liso del detrusor durante el llenado.

Como resultado se presenta un aumento de la capacidad vesical y disminución de las contracciones involuntarias.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al Mirabegron.
- Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg. y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg.

ADVERTENCIAS:

Insuficiencia renal

No se ha estudiado Mirabegron en pacientes con ERFT (TFGe < 15 ml/min/1,73 m²) o pacientes que requieren hemodiálisis y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe 15 a 29 ml/min/1,73 m²); en base a un estudio farmacocinético se recomienda en esta población una dosis de 25 mg una vez al día. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado Mirabegron en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Hipertensión

Vejiga hiperactiva en adultos Mirabegron puede aumentar la presión arterial. Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con Mirabegron, especialmente en pacientes con hipertensión. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg).

Hiperactividad neurogénica del detrusor en la población pediátrica

Mirabegron puede aumentar la presión arterial en pacientes pediátricos. Los aumentos de la presión arterial pueden ser mayores en niños (de 3 a menos de 12 años) que en adolescentes (de 12 a menos de 18 años). Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con Mirabegron.

Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT

A dosis terapéuticas de Mirabegron, no se ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos. Sin embargo, ya que en estos ensayos no se incluyeron pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto de mirabegron en estos pacientes. Se debe tener precaución cuando se administre mirabegron en estos pacientes.

Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la VH

Se ha notificado retención urinaria en pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga (BOO, por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la VH en la experiencia postcomercialización en pacientes que toman Mirabegron. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con BOO no demostró aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con Mirabegron; sin embargo, se debe administrar con precaución a pacientes con BOO clínicamente

significativa. Además, se debe administrar con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la VH.

Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Mirabegron en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

No hay datos o hay datos limitados relativos al uso de Mirabegron en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar Mirabegron durante el embarazo.

Lactancia

Mirabegron se excreta en la leche de roedores y, por tanto, se espera que esté presente en la leche materna. No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegrón sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos sobre el lactante. No se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de Mirabegron sobre la fertilidad en animales. No se ha establecido el efecto de Mirabegron sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Mirabegron generalmente se considera un fármaco seguro y eficaz, las reacciones adversas son generalmente leves y tolerables. Un estudio demostró que los efectos adversos del Mirabegron incluyen hipertensión (más comúnmente), nasofaringitis e infección del tracto urinario. La sequedad de boca (un efecto secundario común de los antimuscarínicos) es seis veces menor con Mirabegron porque no afecta los receptores muscarínicos en las glándulas salivales. Otros efectos secundarios incluyen taquicardia, dolor de cabeza, dolor de espalda, mareos, palpitaciones, fibrilación auricular, reacción urticaria, dolor en las articulaciones e hinchazón, estreñimiento y disuria.

En raras ocasiones se han informado casos de angioedema, que requieren la interrupción inmediata del medicamento y un tratamiento oportuno. Como reacciones adversas raras también se ha presentado un aumento en el volumen de orina residual y la retención urinaria relacionados con el tratamiento con Mirabegron. El riesgo de retención urinaria aumenta en pacientes con obstrucción significativa de la salida

de la vejiga con el uso simultáneo de fármacos antimuscarínicos para tratar la vejiga hiperactiva.

Población pediátrica

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en la población pediátrica son infección del tracto urinario, estreñimiento y náuseas. No se notificaron reacciones adversas graves en los pacientes pediátricos con hiperactividad neurogénica del detrusor. En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes es similar al observado en adulto.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:

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 se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFGe de 30 a 89 ml/min/1,73 m²) 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.

No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

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 del polimorfismo de CYP2D6

El polimorfismo genético del CYP2D6 tiene un mínimo impacto sobre la exposición plasmática media a Mirabegron. No se prevé la interacción de Mirabegron con un inhibidor conocido del CYP2D6, y no fue estudiada. No es necesario ajustar la dosis de Mirabegron cuando se administra con inhibidores del CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6.

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_{máx} y en un incremento del 229% en el AUC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de una vez al día resultó en un incremento del 79% en la C_{máx} 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, flecainida, 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 $C_{máx}$ 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 Mirabegron y digoxina, se debe prescribir inicialmente la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina se deben monitorizar y utilizar para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debe considerar el potencial de Mirabegron para la inhibición de P-gp cuando se combina 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.

POSOLÓGIA:

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día.

Hiperactividad neurogénica del detrusor en la población pediátrica

Niños de 3 años en adelante que pesen 35 kilogramos (kg) o más: la dosis inicial recomendada es 25 miligramos (mg) una vez al día. Si es necesario, el médico puede aumentar la dosis a 50 mg una vez al día después de 4 a 8 semanas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Dosis diarias recomendadas en pacientes adultos con VH con insuficiencia renal o hepática.

Parámetro	Clasificación	Dosis (mg)
Insuficiencia renal ⁽¹⁾	Leve/moderada*	50
	Grave**	25
	ERFT	No recomendado
Insuficiencia renal ⁽²⁾	Leve*	50
	Moderada**	25
	Grave	No recomendado

(1) Leve/moderada: TFG_e de 30 a 89 mL/min/1,73 m²; Grave: TFG_e de 15 a 29 mL/min/1,73 m²; ERFT: TFG_e < 15 mL/min/1,73 m²

(2) Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B; Grave: Child-Pugh Clase C.

*En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática leve que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A, la dosis recomendada es de no más de 25 mg.

**No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

Dosis diarias recomendadas en pacientes pediátricos con HND de 3 a menos de 18 años con insuficiencia hepática o renal que pesen 35 kg o más.

Parámetro	Clasificación	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg)
Insuficiencia renal ⁽¹⁾	Leve/moderada*	25	50
	Grave**	25	25
	ERFT	No recomendado	No recomendado
Insuficiencia renal ⁽²⁾	Leve*	25	50
	Moderada**	25	25
	Grave	No recomendado	No recomendado

(1) Leve/moderada: TFG de 30 a 89 ml/min/1,73 m²; Grave: TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²; ERFT: TFG < 15 ml/min/1,73 m². No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

(2) Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B; Grave: Child-Pugh Clase C.

* En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática leve que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A, la dosis recomendada es no superior a la dosis inicial.

** No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En dosis de hasta 400 mg en voluntarios sanos (aproximadamente 8 veces el máximo recomendado), los síntomas de sobredosis informados incluyeron palpitaciones y aumento de la frecuencia cardíaca. Los síntomas de una sobredosis crónica son similares y también pueden incluir un aumento de la frecuencia del pulso y de la presión arterial sistólica.

En casos de sobredosis, el tratamiento debe emplear medidas sintomáticas y de apoyo estándar además de la monitorización de la frecuencia del pulso, la presión arterial y del ECG.

ALMACENAMIENTO

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C.

Consérvese en un lugar protegido de la luz y la humedad.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIONES COMERCIALES:

Caja x 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada + Inserto.

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

Elaborado por: Qualipharm Laboratorio Farmacéutico S.A. Av. Manuel Córdova Galarza OE4-175 y Esperanza. Quito - Ecuador.

Para: Laboratorios Eurostaga S.A. Quito - Ecuador. Paúl Rivet E30-54 y José Orton. Edificio Mokai, Piso 5, Oficina 504. Quito – Ecuador.

Reg. San. No.: 4230-MEN-0825