



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0028

BUENOS AIRES, 06 ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010609-13-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES INC., representada por GADOR S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto

FW *H*



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0028

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos - INAME -, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que por expediente 1-0047-0000-10290-13-1 la firma ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES INC., representada por GADOR S.A., presentó el Plan de Gestión de Riesgo ante el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME).

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

AWT H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0028

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MYRBETRIC y nombre/s genérico/s MIRABEGRON, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES INC. representada por GADOR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0028

leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y presentar el Plan de Gestión de Riesgo debidamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del INAME.

ARTICULO 6º.- Establécese que la firma ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES INC., representada por GADOR S.A., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 7.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º.- Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0028

haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-010609-13-5

DISPOSICIÓN N°: 0028

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **0028**

Nombre comercial: MYRBETRIC.

Nombre/s genérico/s: MIRABEGRON.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: HOLANDA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo 1 del Decreto 150/92: INGLATERRA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 3300, MARSHALL AVENUE, NORMAN, OK, 73072, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento encargado del acondicionamiento secundario: ASTELLAS PHARMA EUROPE BV.

Domicilio del establecimiento acondicionador secundario: HOGEMAAT 2, 7942 JG MEPPEL, HOLANDA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DARWIN Nº 429, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0028

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE ACCION PROLONGADA.

Nombre Comercial: MYRBETRIC.

Clasificación ATC: G04BD12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DE LA URGENCIA, AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE MICCION Y/O INCONTINENCIA DE URGENCIA QUE PUEDE PRODUCIRSE EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA (VH).

Concentración/es: 25 mg DE MIRABEGRON.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIRABEGRON 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 7.5 mg, AGUA PURIFICADA 95.6 mg, BUTILHIDROXITOLUENO 0.4 mg, OPADRY 03F43159 7.5 mg, MACROGOL 8000 144.6 mg, MACROGOL 2.000.000 70 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 90 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA VENTA AL PÚBLICO Y 200 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA USO HOSPITALARIO.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0028

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 90
COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA VENTA AL PÚBLICO Y 200
COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: HOLANDA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo 1 del
Decreto 150/92: INGLATERRA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA
TECHNOLOGIES INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 3300, MARSHALL AVENUE,
NORMAN, OK, 73072, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento encargado del acondicionamiento
secundario: ASTELLAS PHARMA EUROPE BV.

Domicilio del establecimiento acondicionador secundario: HOGEMAAT 2, 7942 JG
MEPPEL, HOLANDA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DARWIN N° 429,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE ACCION PROLONGADA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: MYRBETRIC.

Clasificación ATC: G04BD12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DE LA URGENCIA, AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE MICCION Y/O INCONTINENCIA DE URGENCIA QUE PUEDE PRODUCIRSE EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME DE VEJIGA HIPERACTIVA (VH).

Concentración/es: 50 mg de MIRABEGRON.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIRABEGRON 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 7.5 mg, AGUA PURIFICADA 95.6 mg, BUTILHIDROXITOLUENO 0.4 mg, OPADRY 03F2192 7.5 mg, MACROGOL 8000 119.6 mg, MACROGOL 2.000.000 70 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 90 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA VENTA AL PÚBLICO Y 200 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 90 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA VENTA AL PÚBLICO Y 200 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Handwritten signature and initials.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: HOLANDA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo 1 del Decreto 150/92: INGLATERRA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES U.S. INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 3300, MARSHALL AVENUE, NORMAN, OK, 73072, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento encargado del acondicionamiento secundario: ASTELLAS PHARMA EUROPE BV.

Domicilio del establecimiento acondicionador secundario: HOGEMAAT 2, 7942 JG MEPPPEL, HOLANDA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DARWIN Nº 429, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: **0028**

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



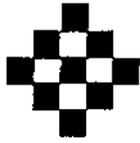
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S DE LA
ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: ~~0028~~

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Gador S.A.

0028



Proyecto de rotulo

Myrbetric®

Mirabegron 25 mg

Comprimidos de acción prolongada

Venta bajo receta

Industria Norteamericana

Contenido: 30 comprimidos

de acción prolongada

COMPOSICION:

Cada comprimido de acción prolongada de 25 mg contiene:

Mirabegron 25 mg

Excipientes:

Macrogol 2,000,000.....70 mg

Macrogol 8,000 144,6 mg

Hidroxipróilcelulosa 7,5 mg

Butilhidroxitolueno 0,4 mg

Estearato de magnesio 2,5 mg

Opadry 03F43159 7,5 mg

Agua purificada 95,6 mg

POSOLOGIA: según indicación medica

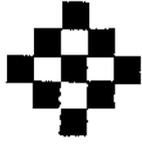
Lote:

Vencimiento:

CONSERVACION: en su envases original a temperatura no mayor a 30°C

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 19957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

002



"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Elaborado por :

Astellas Pharma Technologies, Inc.

Norman, Oklahoma 73072

USA

Acondicionado por:

Astellas Europe B.V. Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands

Importado, distribuido y comercializado por:

GADOR S.A.

Darwin 429 C1414CUI, Buenos Aires, T.E.: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmaceutica

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

Fecha de última revisión: / /

Nota: Igual rotulo llevaran las presentaciones de 10,20, 60,90 y 200 comprimidos de

Acción prolongada, siendo el último de uso exclusivo para hospitales.

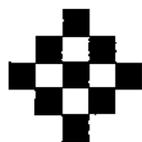
Gador



astellas

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8967

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIOCAR
APODERADO
D.N.I. 4 094.088



Gador S.A.

0028



Proyecto de rotulo

Myrbetric®

Mirabegron 50 mg

Comprimidos de acción prolongada

Venta bajo receta

Industria Norteamericana

Contenido: 30 comprimidos
de acción prolongada

COMPOSICION:

Cada comprimido de acción prolongada de 25 mg contiene:

Mirabegron 50 mg

Excipientes:

Macrogol 2,000,000.....70 mg

Macrogol 8,000 119,6 mg —

Hidroxiproilcelulosa 7,5 mg —

Butilhidroxitolueno 0,4 mg

Estearato de magnesio 2,5 mg —

Opadry 03F2192 7,5 mg

Agua purificada 95,6 mg

POSOLOGIA: según indicación medica

Lote:

Vencimiento:

CONSERVACION: en su envases original a temperatura no mayor a 30°C

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9857

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.084.088



Gador S.A.

0028



CONSERVACION: en su envases original a temperatura no mayor a 30°C

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Elaborado por :

Astellas Pharma Technologies, Inc.

Norman, Oklahoma 73072

USA

Acondicionado por:

Astellas Europe B.V. Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands

Importado, distribuido y comercializado por:

GADOR S.A.

Darwin 429 C1414CUI, Buenos Aires, T.E.: 4858-9000

Directora Tecnica: Olga N. Greco, Farmaceutica

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

Fecha de última revisión: / /

Nota: Igual rotulo llevaran las presentaciones de 10,20, 60,90 y 200 comprimidos de

Acción prolongada, siendo el último de uso exclusivo para hospitales.

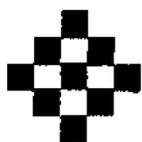
Gador



astellas

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIGAS
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



Proyecto de Prospecto

Myrbetric®

Mirabegron 25 – 50 mg

Comprimidos de acción prolongada

Venta bajo receta

COMPOSICION:

Cada comprimido de acción prolongada de 25 mg contiene:

Mirabegron 25 mg

Excipientes:

Macrogol 2,000,0070 mg

Macrogol 8,000144,6 mg

Hidroxiproilcelulosa 7,5 mg

Butilhidroxitolueno 0,4 mg

Estearato de magnesio 2,5 mg

Opadry 03F43159 7,5 mg

Agua purificada 95,6 mg

Cada comprimido de acción prolongada de 50 mg contiene:

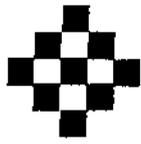
Mirabegron 50 mg

Excipientes:

Macrogol 2,000,0070 mg

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIGARR
APODERADO
D.N.I. 4.094.088



Gador S.A.

0028



Macrogol 8,000	119,6 mg
Hidroxiprolcelulosa	7,5 mg
Butilhidroxitolueno	0,4 mg
Estearato de magnesio	2,5 mg
Opadry 03F2192	7,5 mg
Agua purificada	95,6 mg

ACCION TERAPEUTICA

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).

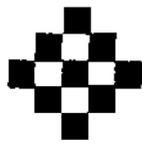
FARMACODINAMIA

Mecanismo de acción

Myrbetric® es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico. Mirabegrón 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. Mirabegrón 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, mirabegrón mostró una disminución de la frecuencia de

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



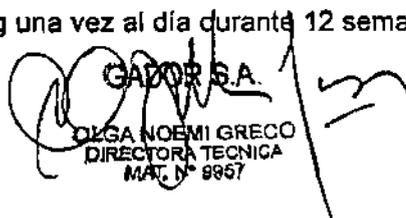
vaciado. Estos resultados indican que mirabegrón potencia la función de llenado de la orina estimulando los receptores beta 3 adrenérgicos en la vejiga.

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 mirabegrón 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

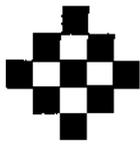
Urodinámica

Mirabegrón 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 mirabegrón 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 mirabegrón a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas no afectó de forma adversa a la


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



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 mirabegrón 50 mg y 100 mg.

Efecto sobre el intervalo QT

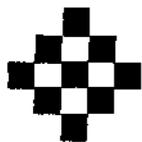
Mirabegrón a dosis de 50 mg o 100 mg no tenía efecto sobre el intervalo QT corregido individualmente en función de la frecuencia cardíaca (intervalo QTcl) cuando se evaluaba por sexos o como grupo completo.

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 mirabegrón por vía oral a la dosis indicada (50 mg una vez al día) y a dos dosis supraterapéuticas (100 y 200 mg una vez al día) sobre el intervalo QTcl. Las dosis supraterapéuticas 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 mirabegrón 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 mirabegrón, 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 QTcl.

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

GADOR S.A.
OLGA NOEM GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 8957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



dosis de mirabegrón de 200 mg, el intervalo QTcl 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 QTclf coincidían con los de QTcl.

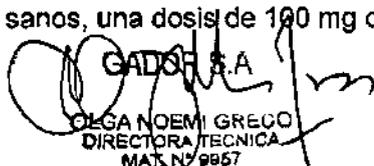
En este estudio TQT, mirabegrón aumentaba la frecuencia cardíaca en el ECG de forma dependiente de la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 50 mg a 200 mg examinado. La diferencia media máxima con respecto al placebo en la frecuencia cardíaca oscilaba de 6,7 lpm con 50 mg de mirabegrón hasta 17,3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

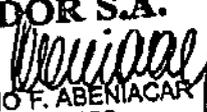
Efectos sobre la frecuencia del pulso y la presión arterial en pacientes con VH

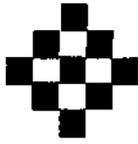
En los pacientes con VH (media de edad de 59 años) pertenecientes a tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración que recibieron 50 mg de mirabegrón una vez al día, se observó un aumento en la diferencia media con respecto al placebo de aproximadamente 1 lpm en la 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 mirabegrón 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 mirabegrón sobre la PIO usando la tonometría de aplanación de Goldmann en 310 sujetos sanos, una dosis de 100 mg de mirabegrón no era inferior al placebo


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9857


GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.088



Gador S.A.

0028



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 mirabegrón y placebo era de 0,3 mm Hg.

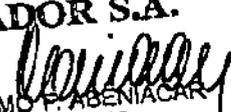
Eficacia clínica y seguridad

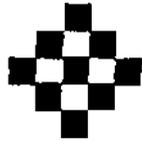
La eficacia de mirabegrón se evaluó en tres estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados fase 3 de 12 semanas de duración para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia y frecuencia con o sin incontinencia. Se incluyeron pacientes mujeres (72%) y varones (28%) con 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. Mirabegrón 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


GADOR S.A.
OLGA NEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT N° 9957

GADOR S.A.

ADELMO P. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

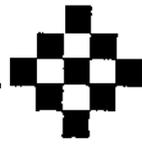
0028



Parámetro	Estudios agrupados (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria)		
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#
Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria)		
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#
Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario)		
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#
Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario)		
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)

GADOR S.A.
DUGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



valor de p	--	<0.001#
Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario)		
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#
Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario)		
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#
Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario)		
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.

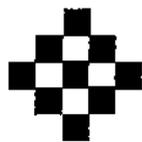
IC: Intervalo de confianza

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



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

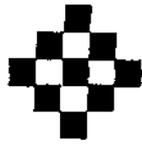
Parámetro	Estudio 046			Estudio 047		Estudio 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegron n 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Media basal	2.67	2.83	2.63	3.03	2.77	2.43	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#
Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria)							
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#
Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario)							

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9857

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENAGARR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



n	480	472	475	433	424	415	
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 p	--	<0.001#	<0.001*	--	0.001#	--	<0.001#

Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario)

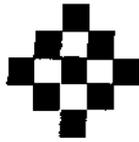
n	480	472	473	432	425	413	426
Media basal	2.37	2.40	2.41	2.45	2.45	2.36	2.41
Cambio medio respecto al basal†	-0.22	-0.31	-0.29	-0.08	-0.19	-0.15	-0.29
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.09	-0.07	--	-0.11	--	-0.14
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0.17, -0.02)	(-0.15, 0.01)	--	(-0.18, -0.04)	--	(-0.22, -0.06)
valor de p	--	0.018*	0.085	--	0.004*	--	<0.001‡

Número medio de episodios de Incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario)

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

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TECNICA
 MAT. N° 8957

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENTACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.088



Gador S.A.

0028



Intervalo de confianza del 95%	--	(-0.65, -0.05)	(-0.38, 0.23)	--	(-0.72, -0.15)	--	(-0.98, -0.08)
valor de p	--	0.003*	0.26	--	0.005*	--	0.002‡
Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario)							
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 p	--	0.005*	0.050*	--	0.001*	--	0.007‡
Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario)							
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 p	--	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.

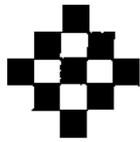
‡ No superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 con ajuste de multiplicidad.

GADOR S.A.

 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIAGAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.088



Gador S.A.

0028



FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos una 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.

Mirabegrón 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 mirabegrón 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.

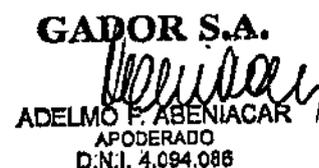
Eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo con antimuscarínicos para la VH

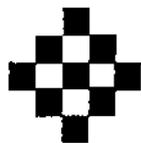
Se demostró la eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo antimuscarínico para la VH.

Además, mirabegrón 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


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957


GADOR S.A.
ADELMO P. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

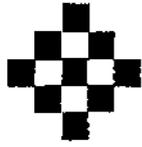
0028



Parámetro	Estudios agrupados (046, 047, 074)		Estudio 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodina ER 4 mg
Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos					
Número medio de episodios de Incontinencia en 24 horas (FAS-I)					
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)
Número medio de micciones en 24 horas (FAS)					
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

GADOR S.A.
 OLGA NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. N° 9957

GADOR S.A.
 ADELMO F. ABENACAR
 APODERADO
 N. N° 2.054.399



Gador S.A.

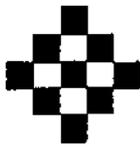
0028



Intervalo de confianza del 95%	--	(-1.01, -0.47)	--	(-1.12, -0.25)	(-0.64, 0.23)
Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos que abandonan el tratamiento debido un efecto insuficiente					
Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I)					
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)
Número medio de micciones en 24 horas (FAS)					
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

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MATAN 8857

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.088



Gador S.A.

0028



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 de los que se disponía 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

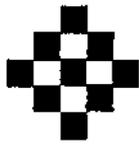
Absorción

Tras la administración oral de mirabegrón en voluntarios sanos, el fármaco se absorbe hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 mirabegrón, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{tau} 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 mirabegrón, aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{tau} aproximadamente 8,4 y 6,5 veces. Las concentraciones en estado estacionario se consiguen en los 7 días siguientes a la administración de mirabegrón una vez al día. Después de una administración diaria, la exposición en plasma de mirabegrón en estado estacionario es aproximadamente el doble que la observada tras una dosis única.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

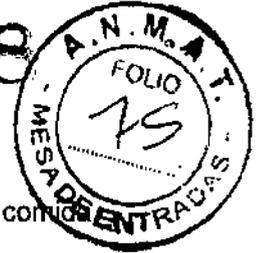
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
N.º 1.602.046



Gador S.A.

0028



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

Distribución

Mirabegrón se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{dss}) es aproximadamente de 1.670 l. Mirabegrón se une (aproximadamente el 71%) a proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa 1glicoproteína ácida. Mirabegrón se distribuye entre los eritrocitos. La concentración en eritrocitos *in vitro* de ^{14}C -mirabegrón era aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.

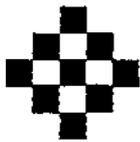
Biotransformación

Mirabegrón se metaboliza a través de múltiples vías que implican dealquilación, oxidación, glucuronidación (directa) e hidrólisis de amidas. Mirabegrón es el principal componente en circulación tras la administración de una única dosis de ^{14}C -mirabegrón. 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*, mirabegrón 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 mirabegrón no inhibió la actividad de estas

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8967

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.084.088



Gador S.A.

0028



enzimas a concentraciones clínicamente relevantes. Mirabegrón no indujo al CYP1A2 ni al CYP3A.

Se prevé que mirabegrón 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 mirabegrón, 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 mirabegrón, además de CYP3A4 y CYP2D6.

Polimorfismo del CYP2D6

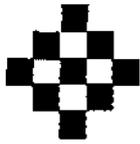
En sujetos sanos que genotípicamente son metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6 (utilizados como sustitutos para la inhibición de CYP2D6), la media de la C_{max} y del AUC_{inf} de una única dosis de 160 mg de una formulación IR de mirabegrón eran el 14% y el 19% más altos que en aquellos 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 mirabegrón. No se prevé la interacción de mirabegrón con inhibidores conocidos de CYP2D6, por lo que no se ha estudiado esta posibilidad. No es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se administra con inhibidores de CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6.

Eliminación

El aclaramiento corporal total (CL_{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_R) es aproximadamente de 13 l/h, que se corresponde con

GADOR S.A.
OLGA NCEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENÍACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

002



prácticamente el 25% del CL_{tot} . La eliminación renal de mirabegrón se produce principalmente a través de la secreción tubular activa junto con la filtración glomerular. La excreción en orina de mirabegrón 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 ^{14}C -mirabegrón a voluntarios sanos, aproximadamente el 55% del marcaje radiactivo se recuperó en la orina y el 34% en las heces. El mirabegrón inalterado representa el 45% de la radiactividad en la orina, lo que indica la presencia de metabolitos. El mirabegrón inalterado representa la mayoría de la radiactividad fecal.

Edad

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de mirabegrón y sus metabolitos después de dosis múltiples orales en voluntarios ancianos (≥ 65 años) eran similares a los de voluntarios jóvenes (18 a 45 años).

Sexo

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

Raza

La farmacocinética de mirabegrón no está influenciada por la raza.

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 100 mg de mirabegrón a voluntarios con insuficiencia renal leve (TFGe- MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²), la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC de mirabegrón aumentaron el 6% y el 31% con respecto a voluntarios con

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8857

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
M.M. 2-192-2008



Gador S.A.

0028



una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal moderada (TFGe-MDRD de 30 a 59 ml/min/1,73 m²), la C_{máx} 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 m²), los valores medios de la C_{máx} y del AUC eran el 92% y el 118% más altos. Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis).

Insuficiencia hepática

Tras la administración de una única dosis de 100 mg de mirabegrón en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), la media de la C_{máx} y el AUC de mirabegrón 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_{máx} y AUC eran el 175% y el 65% más altos. Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Posología

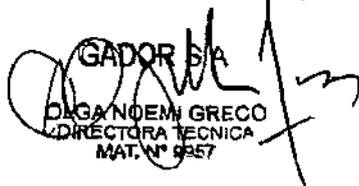
Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)

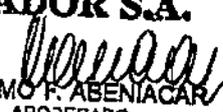
La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos.

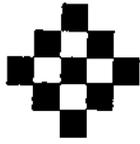
Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Myrbetric no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia


GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



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.

		Inhibidores potentes del CYP3A ⁽³⁾	
		Sin inhibidor	Con inhibidor
Insuficiencia renal ⁽¹⁾	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	50 mg	25 mg
	Severa	25 mg	No recomendado
Insuficiencia hepática ⁽²⁾	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	No recomendado

1. Leve: TFG de 60 a 89 ml/min/1,73 m²; moderada: TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; grave: TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m².

2. Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B.

3. Inhibidores potentes del CYP3A ver sección 4.5

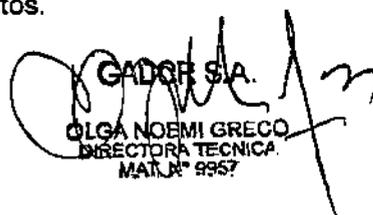
Sexo

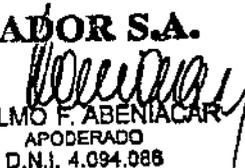
No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

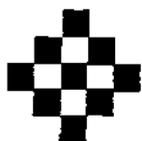
Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 18 años.

No se dispone de datos.


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N.º 9957

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

002



Forma de administración

El comprimido debe tomarse una vez al día, con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Insuficiencia renal

No se ha estudiado Myrbetric en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG

< 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 (TFG 15 a 29 ml/min/1,73 m²); en base a un estudio farmacocinético (ver sección 5.2) se recomienda en esta población una reducción de la dosis a 25 mg. No se recomienda el uso de Myrbetric en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección *Interacciones Farmacológicas*).

Insuficiencia hepática

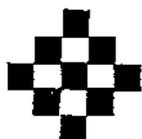
No se ha estudiado Myrbetric en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes.

No se recomienda el uso de Myrbetric en pacientes con insuficiencia hepática


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.A.E. N° 9957

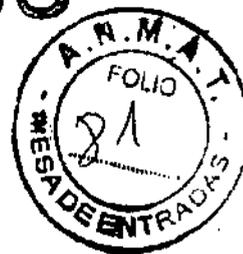
GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.098



Gador S.A.

0028



moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección *Interacciones Farmacológicas*).

Hipertensión

No se ha evaluado Myrbetric en pacientes con hipertensión grave no controlada (presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg); por tanto no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg).

Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT

Mirabegrón, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos (ver sección FARMACODINAMIA). 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 mirabegrón en estos pacientes. Se debe tener precaución cuando se administre mirabegrón en estos pacientes.

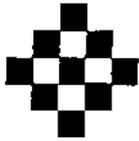
Interacciones farmacológicas

Datos *in vitro*

Mirabegrón se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Mirabegrón es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT), transportador de flujo de glicoproteína P (P-gp) y de los transportadores de influjo de los cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2 y OCT3. Los estudios de mirabegrón en microsomas hepáticos humanos y enzimas

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



CYP humanas recombinantes mostraron que mirabegrón es un inhibidor moderado y tiempo dependiente de CYP2D6 y un inhibidor débil del CYP3A. Mirabegrón inhibió el transporte de fármacos mediado por P-gp a concentraciones elevadas.

Datos in vivo

Polimorfismo de CYP2D6

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

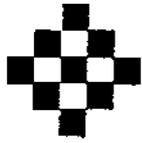
Interacciones farmacológicas

El efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de mirabegrón y el efecto de mirabegrón sobre la farmacocinética de otros medicamentos fue estudiado en estudios de dosis única y de dosis múltiples. La mayoría de las interacciones farmacológicas fueron estudiadas usando una dosis de 100 mg de mirabegrón administrados como comprimidos con formulación de sistema oral de absorción controlada (OCAS). En los estudios de interacción de mirabegrón con metoprolol y con metformina se usaron 160 mg de mirabegrón de liberación inmediata (IR).

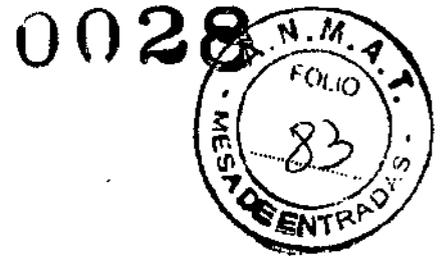
No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegrón y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas de CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de mirabegrón sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.

GADOR S.A.
OLGA NOEMIGRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9457

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.



Efecto de los inhibidores enzimáticos

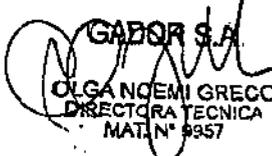
En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegrón (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando Myrbetric se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (TFG de 30 a 89 ml/min/1,73 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 con o sin alimentos (ver sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). No se recomienda Myrbetric en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG 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 (ver secciones POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Efectos de los inductores enzimáticos

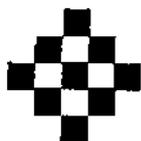
Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegrón. No se requiere ajuste de dosis para mirabegrón cuando se administre con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores del CYP3A o P-gp.

Efecto de mirabegrón sobre los sustratos CYP2D6

En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de mirabegrón sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con mirabegrón. La administración de dosis múltiples de mirabegrón IR una vez al día resultó en un incremento del 90% en la C_{max} y en un incremento del 229% en el AUC de un dosis única de metoprolol. La administración de

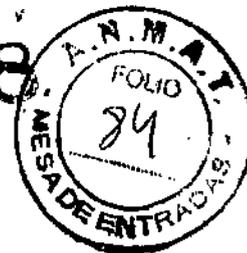

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9357


GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



dosís múltiples de mirabegrón una vez al día resultó en un incremento del 79% en la $C_{m\acute{a}x}$ y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.

Se recomienda precaución si mirabegrón 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, antiaritmicos Tipo 1C (por ejemplo, flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente.

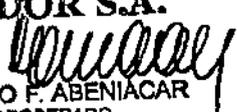
Efecto de mirabegrón en los transportadores

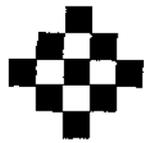
Mirabegrón es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegrón aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC hasta un 29% y 27% respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. Para los pacientes que están iniciando una combinación de Myrbetric y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor 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 mirabegrón 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 mirabegrón 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.


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.084.086



Gador S.A.

0028



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

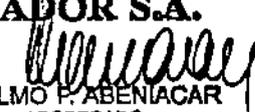
Datos preclínicos sobre seguridad

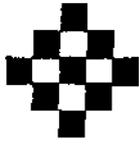
En estudios preclínicos se han identificado órganos diana de toxicidad que coinciden con las observaciones clínicas. Se observaron en ratas aumentos transitorios en las enzimas hepáticas y cambios en los hepatocitos (necrosis y disminución en las partículas de glucógeno). También se observó un aumento 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 embriofetal 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-implementación 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 embriofetal 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.


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
M.E.T. N° 9957

GADOR S.A.

ADELMO P. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



Los estudios farmacocinéticos realizados con mirabegrón 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 mirabegrón en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*).

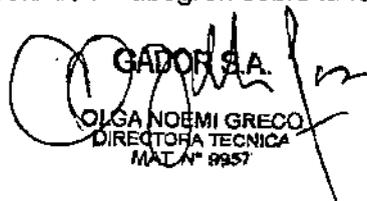
No se recomienda utilizar Myrbetric durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

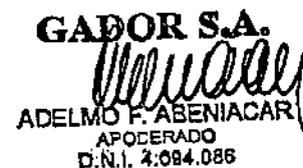
Lactancia

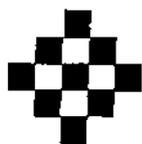
Mirabegrón se excreta en la leche de roedores y, por tanto, se espera que esté presente en la leche humana (ver sección *Datos preclínicos sobre seguridad*). No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegrón sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana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

Fertilidad

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


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957


GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.084.086



Gador S.A.

0028



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.

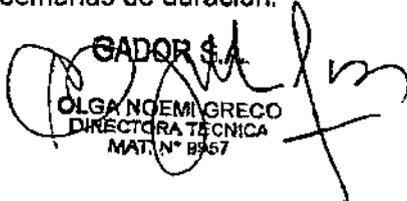
REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de mirabegrón se evaluó en 8.433 pacientes con VH, de los cuales 5.648 recibieron al menos una dosis de mirabegrón en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron mirabegrón 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 mirabegrón y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

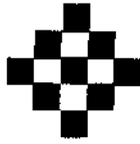
La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con 50 mg de mirabegrón durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración son taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% en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

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8967

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.066



Gador S.A.

0028



Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se reflejan las reacciones adversas observadas con mirabegrón 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.

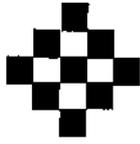
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Infección vaginal Cistitis	
Trastornos oculares			Edema de párpados
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Palpitación Fibrilación auricular	
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia Gastritis	Edema labial
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Erupción Erupción macular Erupción papular Prurito	Vasculitis leucocitoclástica 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 Aumento niveles de GGT Aumento niveles de AST Aumento niveles de ALT	

GADOR S.A.

 OLGA NCOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 MAT. Nº 9957

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



SOBREDOSIS

Mirabegrón 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 mirabegrón 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 PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ:(011) 4962-6666/2247

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

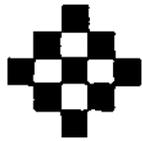
PRESENTACIONES: envases conteniendo 10, 20, 30, 60,90 y 200 comprimidos de Acción prolongada, siendo el último de uso exclusivo para hospitales.

CONSERVACION: en su envases original a temperatura no mayor a 30°C

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 19957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



Elaborado por :

Astellas Pharma Technologies, Inc.
Norman, Oklahoma 73072
USA

Acondicionado por:

Astellas Europe B.V. Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands
Importado, distribuido y comercializado por:

GADOR S.A.

Darwin 429 C1414CU1, Buenos Aires, T.E.: 4858-9000

Directora Tecnica: Olga N. Greco, Farmaceutica

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

Fecha de última revisión: / /

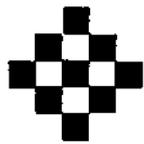
Gador



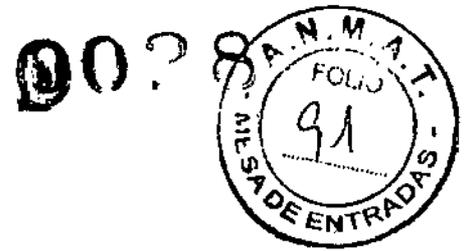
astellas

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 8957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.084.088



Gador S.A.



Información para el paciente

Myrbetric®

Mirabegrón 25 mg -50 mg

Comprimidos de liberación prolongada

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.

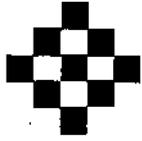
Contenido del prospecto:

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENÍAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.084.086



Gador S.A.

0028



Composición de Myrbetric®

- Cada comprimido contiene Mirabegron 25 mg o 50 mg - Los demás componentes son: Macrogol 2, 000,000; Macrogol 8,000; Hidroxipropilcelulosa; Butilhidroxitolueno; Estearato de magnesio; Opadry 03F43159 /03F2192; Agua purificada

Myrbetric® 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®

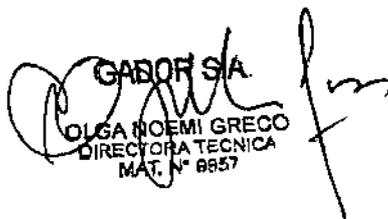
No use Myrbetric®:

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

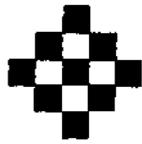
Advertencias y precauciones

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

- si tiene problemas 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


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8857


GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
b.N.I: 4.094.086



Gador S.A.

0028



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 cardiaco 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.

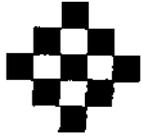
Niños y adolescentes

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENICAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



Informe a su médico o 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.

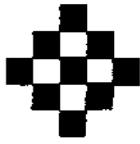
Embarazo y lactancia

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.

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8857

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENÍCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



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 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 triture 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.

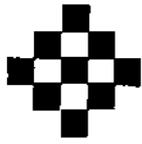
Si quedan menos de 6 horas para la siguiente dosis programada, omita la dosis y continúa tomando el medicamento a la hora habitual.

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®

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.088



Gador S.A.

0028



No interrumpa el tratamiento con Myrbetric® antes de tiempo si 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)

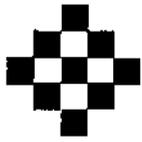
- Aumento de la frecuencia cardíaca (taquicardia).
- Infección de las estructuras que conducen la orina (infecciones de las vías urinarias).

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

- Infección de vejiga (cistitis).
- Sensación de los latidos del corazón (palpitaciones).

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9457

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D N I 4 094 088



Gador S.A.

0028



- 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.

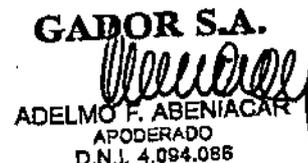
5. Conservación de Myrbetric®

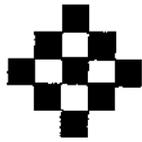
Mantener este medicamento del alcance de los niños.

Conservar a temperatura no mayor a 30 ° C

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche, blisters o frasco . La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957


GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



Gador S.A.

0028



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

Myrbetric® está disponible en envases tipo blister de aluminio-aluminio que contienen 10, 20, 30, 60, 90 o 200 comprimidos y en frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con tapones de cierre a prueba de niños que contienen 90 comprimidos.

Puede que solamente se comercialicen algunos tamaños de envase en su país. Puede que el frasco no esté disponible en su país.

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

Acondicionado por:
Astellas Europe B.V. Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands
Importado, distribuido y comercializado por:

GADOR S.A.

Darwin 429 C1414CUI, Buenos Aires, T.E.: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmaceutica

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

Fecha de última revisión: / /

Gador



astellas

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

GADOR S.A.
ADELMO P. ABENIGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.088



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-010609-13-5

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 0028, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por la firma ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES INC., representada por GADOR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MYRBETRIC.

Nombre/s genérico/s: MIRABEGRON.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: HOLANDA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo 1 del Decreto 150/92: INGLATERRA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 3300, MARSHALL AVENUE, NORMAN, OK, 73072, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento encargado del acondicionamiento

HA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

secundario: ASTELLAS PHARMA EUROPE BV.

Domicilio del establecimiento acondicionador secundario: HOGEMAAT 2, 7942 JG
MEPPEL, HOLANDA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DARWIN Nº 429,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE ACCION PROLONGADA.

Nombre Comercial: MYRBETRIC.

Clasificación ATC: G04BD12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DE LA URGENCIA,
AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE MICCION Y/O INCONTINENCIA DE URGENCIA
QUE PUEDE PRODUCIRSE EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME DE VEJIGA
HIPERACTIVA (VH).

Concentración/es: 25 mg DE MIRABEGRON.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIRABEGRON 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 7.5
mg, AGUA PURIFICADA 95.6 mg, BUTILHIDROXITOLUENO 0.4 mg, OPADRY
03F43159 7.5 mg, MACROGOL 8000 144.6 mg, MACROGOL 2.000.000 70 mg.

♫ H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 90 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA VENTA AL PÚBLICO Y 200 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 90 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA VENTA AL PÚBLICO Y 200 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: HOLANDA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo 1 del Decreto 150/92: INGLATERRA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 3300, MARSHALL AVENUE, NORMAN, OK, 73072, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento encargado del acondicionamiento secundario: ASTELLAS PHARMA EUROPE BV.

M H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Domicilio del establecimiento acondicionador secundario: HOGEMAAT 2, 7942 JG
MEPPEL, HOLANDA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DARWIN Nº 429,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE ACCION PROLONGADA.

Nombre Comercial: MYRBETRIC.

Clasificación ATC: G04BD12.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO SINTOMATICO DE LA URGENCIA,
AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE MICCION Y/O INCONTINENCIA DE URGENCIA
QUE PUEDE PRODUCIRSE EN PACIENTES ADULTOS CON SINDROME DE VEJIGA
HIPERACTIVA (VH).

Concentración/es: 50 mg de MIRABEGRON.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: MIRABEGRON 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 7.5
mg, AGUA PURIFICADA 95.6 mg, BUTILHIDROXITOLUENO 0.4 mg, OPADRY
03F2192 7.5 mg, MACROGOL 8000 119.6 mg, MACROGOL 2.000.000 70 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

P H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 90 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA VENTA AL PÚBLICO Y 200 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 90 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA VENTA AL PÚBLICO Y 200 COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA PARA USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: HOLANDA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo 1 del Decreto 150/92: INGLATERRA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES U.S. INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 3300, MARSHALL AVENUE, NORMAN, OK, 73072, ESTADOS UNIDOS.

Nombre o razón social del establecimiento encargado del acondicionamiento secundario: ASTELLAS PHARMA EUROPE BV.

Domicilio del establecimiento acondicionador secundario: HOGEMAAT 2, 7942 JG MEPPEL, HOLANDA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: DARWIN N° 429,

MA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a ASTELLAS PHARMA TECHNOLOGIES INC., representado por GADOR S.A., el Certificado N° **57337**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de ^{U-6}ENE 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **0028**

↳


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.