



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

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº **0050**

BUENOS AIRES, **06 JUN 2017**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003357-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MYRBETRIC / MIRABEGRON, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, MIRABEGRON 25 mg – 50 mg, aprobada por Certificado Nº 57.337.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

ESV  
SP



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN N°

6050

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada MYRBETRIC / MIRABEGRON, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, MIRABEGRON 25 mg – 50 mg, aprobada por Certificado N° 57.337 y Disposición N° 0028/14, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 108 a 203, para los prospectos y de fojas 205 a 228, para la información para el paciente.

ESV  
1



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

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

DISPOSICIÓN N° **6050**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0028/14 los prospectos autorizados por las fojas 108 a 139 y la información para el paciente autorizada por las fojas 205 a 212, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.337 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

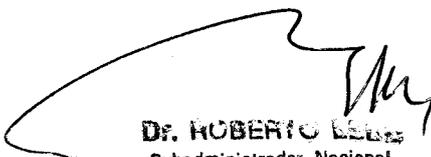
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003357-17-9

DISPOSICIÓN N°

**6050**

Jfs

  
Dr. ROBERTO LEIZAOLA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ESV  
SP



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **6050** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.337 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: MYRBETRIC / MIRABEGRON, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, MIRABEGRON 25 mg – 50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0028/14.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010609-13-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 8543/15 (Rótulos, prospectos e información para el paciente).-	Prospectos de fs. 108 a 203, corresponde desglosar de fs. 108 a 139. Información para el paciente de fs. 205 a 228, corresponde desglosar de fs. 205 a 212.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Handwritten initials: GP, ESN, and a signature.

Handwritten mark: a checkmark.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM  
a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.337  
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **06 JUN 2017**

Expediente N° 1-0047-0000-003357-17-9

DISPOSICIÓN N°

**6050**

Jfs

DR. ROBERTO LÓPEZ  
Subadministrador Nacional

SP  
ESN

ORIGINAL



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**6050**

**Myrbetric®**

**Mirabegrón 25 – 50 mg**

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

**06 JUN 2017**

**COMPOSICIÓN:**

Cada comprimido de liberación prolongada de 25 mg contiene:

Mirabegrón.....	25 mg
Excipientes:	
Macrogol 2.000.000.....	70 mg
Macrogol 8.000.....	144,6 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	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 liberación prolongada de 50 mg contiene:

Mirabegrón.....	50 mg
Excipientes:	
Macrogol 2.000.000.....	70 mg
Macrogol 8.000.....	119,6 mg
Hidroxipropilcelulosa... ..	7,5 mg
Butilhidroxitolueno.....	0,4 mg
Estearato de magnesio.....	2,5 mg
Opadry 03F42192.....	7,5 mg
Agua purificada.....	95,6 mg

GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9357

ESV

6050



## ACCION TERAPÉUTICA

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

## INDICACIONES

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

## FARMACODINAMIA

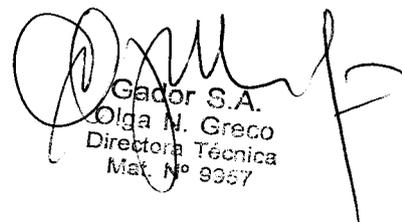
### Mecanismo de acción

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 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

2

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Gerente  
19.559.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9357

ESV

60510



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 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.

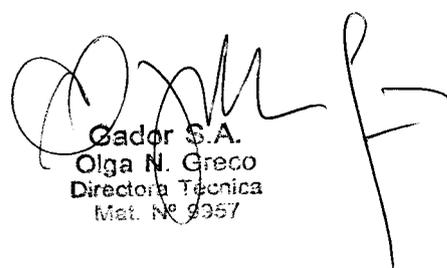
#### *Efecto sobre el intervalo QT*

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 QTcI) cuando se evaluaba por sexos o como grupo completo.

En un estudio completo QT (TQT) (n = 164 varones sanos y n = 153 mujeres sanas con una edad media de 33 años) se evaluó el efecto de la administración repetida de 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 QTcI. 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

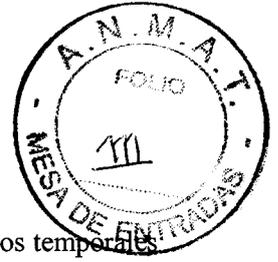
3

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9357

E3V

6050



intervalo de confianza del 95% unilateral no excedía de 10 ms en ninguno de los puntos temporales para la diferencia media de tiempo equivalente más larga con respecto al placebo en el intervalo QTcI.

En mujeres a las que se administró mirabegrón a dosis de 50 mg, la diferencia media con respecto al placebo en el intervalo QTcI a las 5 horas después de la dosis fue de 3,67 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 5,72 ms). En los varones, la diferencia fue de 2,89 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 4,90 ms). A una dosis de mirabegrón de 200 mg, el intervalo QTcI no excedía de 10 ms en ningún punto temporal en los varones, mientras que en las mujeres el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral excedía de 10 ms entre las 0,5 y las 6 horas, con una diferencia máxima con respecto al placebo a las 5 horas donde el efecto medio fue de 10,42 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 13,44 ms). Los resultados de QTcF y QTcIf coincidían con los de QTcI.

En este estudio TQT, mirabegrón aumentaba la frecuencia cardiaca 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 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

4

GADOR S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ESV

6050



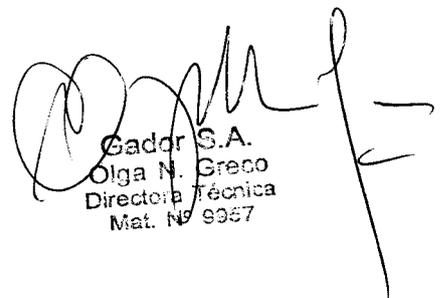
95% bilateral para la diferencia entre tratamientos entre 100 mg de mirabegrón y placebo era de 0,3 mm Hg.

### 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).

  
Gustavo H. Osturi  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9367

8050



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

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

6

Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.693.719

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Reg. Nº 8957

ESN

6050



Parámetro	Estudios agrupados (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg
<b>Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario)</b>		
n	1325	1323
Media basal	2.39	2.42
Cambio medio respecto al basal†	-0.15	-0.26
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	-0.11 (-0.16, -0.07)
valor de <i>p</i>	--	< 0.001#
<b>Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario)</b>		
n	858	834
Media basal	2.42	2.42
Cambio medio respecto al basal†	-0.98	-1.38
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	-0.40 (-0.57, -0.23)
valor de <i>p</i>	--	< 0.001#
<b>Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario)</b>		
n	1324	1320
Media basal	5.61	5.80
Cambio medio respecto al basal†	-1.29	-1.93
Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%)	--	-0.64 (-0.89, -0.39)
valor de <i>p</i>	--	< 0.001#
<b>Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario)</b>		

ESV

7

GADOR S.A.  
 Augusto D. Greco S.R.L.  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.650.770

Gador S.A.  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. Nº 8957

3350



Parámetro	Estudios agrupados (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg
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

**BADOR S.A.**  
 GUSTAVO H. OSTUNI  
 APODERADO  
 D.N.I. 13.663.713

*[Handwritten Signature]*  
 Bador S.A.  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 9957

ESV

6050



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

Parámetro	Estudio 046			Estudio 047		Estudio 074	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg
<b>Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria)</b>							
n	291	293	300	325	312	262	257
Media basal	2.67	2.83	2.63	3.03	2.77	2.43	2.51
Cambio medio respecto al basal†	-1.17	-1.57	-1.27	-1.13	-1.47	-0.96	-1.38
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.41	-0.10	--	-0.34	--	-0.42
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0.72,-0.09)	(-0.42, 0.21)	--	(-0.66, -0.03)	--	(-0.76, -0.08)
valor de p	--	0.003#	0.11	--	0.026#	--	0.001#
<b>Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria)</b>							
n	480	473	475	433	425	415	426
Media basal	11.71	11.65	11.55	11.51	11.80	11.48	11.66
Cambio medio respecto al basal†	-1.34	-1.93	-1.59	-1.05	-1.66	-1.18	-1.60
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.60	-0.25	--	-0.61	--	-0.42

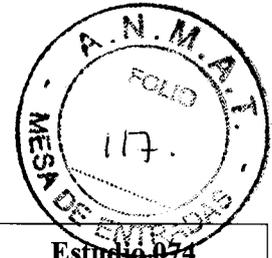
9

GADOR S.A.  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.710

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9557

ESV

6050

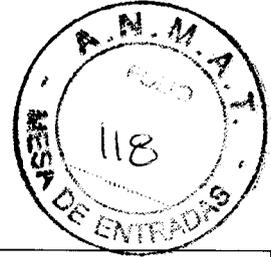


Parámetro	Estudio 046			Estudio 047		Estudio 074	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0.90, -0.29)	(-0.55, 0.06)	--	(-0.98, -0.24)	--	(-0.76, -0.08)
valor de <i>p</i>	--	< 0.001#	0.11	--	0.001#	--	0.015#
<b>Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario)</b>							
n	480	472	475	433	424	415	426
Media basal	156.7	161.1	158.6	157.5	156.3	164.0	159.3
Cambio medio respecto al basal†	12.3	24.2	25.0	7.0	18.2	8.3	20.7
Diferencia media respecto al placebo†	--	11.9	12.6	--	11.1	--	12.4
Intervalo de confianza del 95%	--	(6.3, 17.4)	(7.1, 18.2)	--	(4.4, 17.9)	--	(6.3, 18.6)
valor de <i>p</i>	--	< 0.001#	< 0.001*	--	0.001#	--	< 0.001#
<b>Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario)</b>							
n	480	472	473	432	425	413	426
Media basal	2.37	2.40	2.41	2.45	2.45	2.36	2.41

*Gustavo H. Osturi*  
Gustavo H. Osturi  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.719

*Olga N. Greco*  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9367

0342



Parámetro	Estudio 046			Estudio 047		Estudio 074	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg
Cambio medio respecto al basal†	-0.22	-0.31	-0.29	-0.08	-0.19	-0.15	-0.29
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.09	-0.07	--	-0.11	--	-0.14
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0.17, -0.02)	(-0.15, 0.01)	--	(-0.18, -0.04)	--	(-0.22, -0.06)
valor de <i>p</i>	--	0.018*	0.085	--	0.004*	--	< 0.001‡
<b>Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario)</b>							
n	283	286	289	319	297	256	251
Media basal	2.43	2.52	2.37	2.56	2.42	2.24	2.33
Cambio medio respecto al basal†	-1.11	-1.46	-1.18	-0.89	-1.32	-0.95	-1.33
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.35	-0.07	--	-0.43	--	-0.39
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0.65, -0.05)	(-0.38, 0.23)	--	(-0.72, -0.15)	--	(-0.69, -0.08)
valor de <i>p</i>	--	0.003*	0.26	--	0.005*	--	0.002‡

ESV

Gedor S.A.  
Gustavo  
Apoderado  
D.N.I. 13.660.739

Gedor S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9357

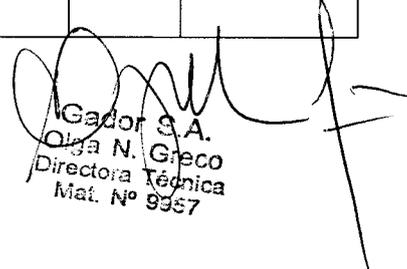
605



Parámetro	Estudio 046			Estudio 047		Estudio 074	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg
<b>Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario)</b>							
n	479	470	472	432	424	413	426
Media basal	5.78	5.72	5.79	5.61	5.90	5.42	5.80
Cambio medio respecto al basal†	-1.65	-2.25	-2.07	-0.82	-1.57	-1.35	-1.94
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.60	-0.42	--	-0.75	--	-0.59
Intervalo de confianza del 95%	--	(-1.02, -0.18)	(-0.84, -0.00)	--	(-1.20, -0.30)	--	(-1.01, -0.16)
valor de <i>p</i>	--	0.005*	0.050*	--	0.001*	--	0.007‡
<b>Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario)</b>							
n	428	414	425	390	387	377	388
Media basal	4.11	3.95	3.87	5.5	5.4	5.13	5.13
Cambio medio respecto al basal†	1.89	2.55	2.44	0.7	1.5	1.05	1.88
Diferencia media respecto al placebo†	--	0.66	0.55	--	0.8	--	0.83

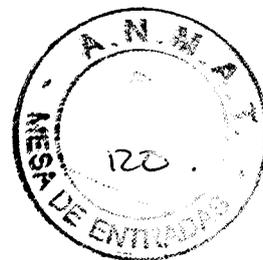
12

  
 GUSTAVO H. OSTERO  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.630.710

  
 Gador S.A.  
 Olga N. Greco  
 Directora Técnica  
 Mat. N° 8967

ESV

6050



Parámetro	Estudio 046			Estudio 047		Estudio 074	
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg
Intervalo de confianza del 95%	--	(0.25, 1.07)	(0.14, 0.95)	--	(0.4, 1.3)	--	(0.41, 1.25)
valor de <i>p</i>	--	0.001*	0.008*	--	< 0.001*	--	< 0.001*

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

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

# Superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 con ajuste de multiplicidad.

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

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

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

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).

13

GADOR S.A.  
SANTO DOMINGO, D.R.  
Aprobado  
D.N.I. 13.653.710

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Nº 9357

ESV

6050



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

Parámetro	Estudios agrupados (046, 047, 074)		Estudio 046		
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg
<b>Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos</b>					
<b>Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I)</b>					
n	518	506	167	164	160
Media basal	2.93	2.98	2.97	3.31	2.86
Cambio medio respecto al basal†	-0.92	-1.49	-1.00	-1.48	-1.10
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.57	--	-0.48	-0.10
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0.81, -0.33)	--	(-0.90, -0.06)	(-0.52, 0.32)
<b>Número medio de micciones en 24 horas (FAS)</b>					
n	704	688	238	240	231
Media basal	11.53	11.78	11.90	11.85	11.76
Cambio medio respecto al basal†	-0.93	-1.67	-1.06	-1.74	-1.26
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.74	--	-0.68	-0.20
Intervalo de confianza del 95%	--	(-1.01, -0.47)	--	(-1.12, -0.25)	(-0.64, 0.23)

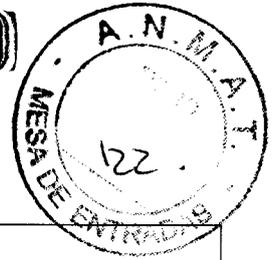
14

BAPO  
Gustavo H. Osturi  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.710

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9997

ESV

6050



Parámetro	Estudios agrupados (046, 047, 074)		Estudio 046		
	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Placebo	Mirabegrón 50 mg	Tolterodina ER 4 mg
<b>Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos que abandonan el tratamiento debido un efecto insuficiente</b>					
<b>Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I)</b>					
n	336	335	112	105	102
Media basal	3.03	2.94	3.15	3.50	2.63
Cambio medio respecto al basal†	-0.86	-1.56	-0.87	-1.63	-0.93
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.70	--	-0.76	-0.06
Intervalo de confianza del 95%	--	(-1.01, -0.38)	--	(-1.32, -0.19)	(-0.63, 0.50)
<b>Número medio de micciones en 24 horas (FAS)</b>					
n	466	464	159	160	155
Media basal	11.60	11.67	11.89	11.49	11.99
Cambio medio respecto al basal†	-0.86	-1.54	-1.03	-1.62	-1.11
Diferencia media respecto al placebo†	--	-0.67	--	-0.59	-0.08
Intervalo de confianza del 95%	--	(-0.99, -0.36)	--	(-1.15, -0.04)	(-0.64, 0.47)

15

  
 Gustavo H. Ostler  
 Apoderado  
 D.N.I. 13.652.719

  
 S.A.  
 Greco  
 Dirección  
 Técnica  
 Mat. N° 9957

ESV

3050



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: subgrupo 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 ABC 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  $ABC_{tau}$  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  $ABC_{tau}$  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

La administración conjunta de un comprimido de 50 mg con una comida con alto contenido en grasa redujo la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de mirabegrón el 45% y el 17%, respectivamente. Una comida con bajo contenido en grasas disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC 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.

16

  
Gustavo H. Cobari  
Aprobado  
11.10.2010

  
Gader S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9557

ESV

8050



### Distribución

Mirabegrón se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario ( $V_{d_{ee}}$ ) 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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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 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

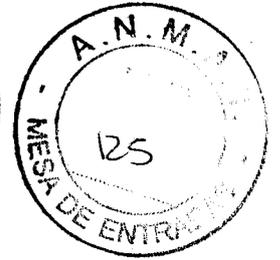
En sujetos sanos que genotípicamente son metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6 (utilizados como sustitutos para la inhibición de CYP2D6), la media de la  $C_{m\acute{a}x}$  y del  $ABC_{inf}$  de una

17

ESV  
GADOR S.A.  
Apostolado  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.710

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9967

6050



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 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 ABC de mirabegrón y sus metabolitos después de dosis múltiples orales en voluntarios ancianos ( $\geq 65$  años) eran similares a los de voluntarios jóvenes (18 a 45 años).

### Sexo

La  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC 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 ABC se atribuyen a diferencias en el peso corporal y en la biodisponibilidad.

18

GADOR S.A.  
GABRIEL H. OSMO  
D.N.I. 13.653.712

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9357

ESV

6050



### 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 m<sup>2</sup>), la media de la C<sub>máx</sub> y del ABC de mirabegrón aumentaron el 6% y el 31% con respecto a voluntarios con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal moderada (TFGe-MDRD de 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la C<sub>máx</sub> y el ABC aumentaron el 23% y el 66%, respectivamente. En voluntarios con insuficiencia renal grave (TFGe-MDRD de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), los valores medios de la C<sub>máx</sub> y del ABC 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 m<sup>2</sup> 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<sub>máx</sub> y el ABC 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<sub>máx</sub> y ABC 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

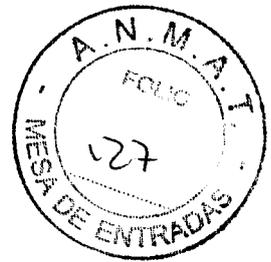
19

GADOR S.A.  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.743

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

ESV

6050



*Insuficiencia renal y hepática*

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

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, INTERACCIONES FARMACOLOGICAS y FARMACOCINETICA).

GADOR S.A.  
*[Signature]*  
Apoderado  
D.N.I. 13.853.711

*[Signature]*  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9957

6050



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

1. Leve: TFG de 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; moderada: TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; grave: TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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

3. Inhibidores potentes del CYP3A ver Interacciones farmacológicas

#### Sexo

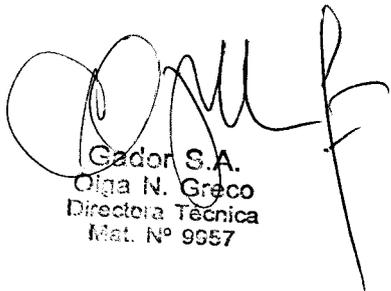
No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

#### Población pediátrica

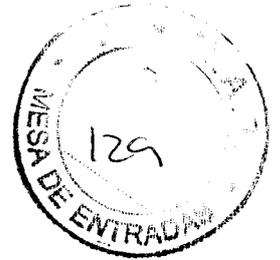
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 18 años.

No se dispone de datos.

GADOR S.A.  
Apoderado  
D.N.I. 13.659.711

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9557

60510



### Forma de administración

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

### **CONTRAINDICACIONES**

Mirabegrón está contraindicado en pacientes con

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica  $\geq 180$  mm Hg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mm Hg.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### Insuficiencia renal

No se ha estudiado Myrbetric® en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG  $< 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>); en base a un estudio farmacocinético (ver sección FARMACOCINETICA) 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 m<sup>2</sup>) 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 moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección *Interacciones Farmacológicas*).

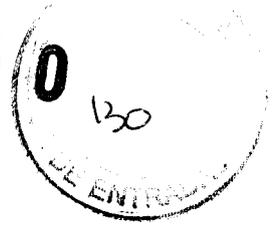
22

GADOR S.A.  
Gestor de la Propiedad Intelectual  
Apoderado  
D.N.I. 13.952.7

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957

ESV

6050



### Hipertensión

Mirabegrón puede aumentar la presión arterial. Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con Myrbetric®, especialmente en pacientes con hipertensión. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica  $\geq$  160 mm Hg o presión arterial diastólica  $\geq$  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.

### Pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la Vejiga Hiperactiva

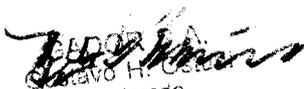
En la experiencia postcomercialización se ha reportado retención urinaria en pacientes con obstrucción en el tracto de salida vesical (BOO) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la Vejiga Hiperactiva, y que además toman mirabegrón. Un estudio clínico, controlado, de seguridad en pacientes con BOO, no demostró un incremento de retención urinaria en pacientes tratados con mirabegrón; sin embargo, mirabegrón debería ser administrado con precaución a pacientes que toman medicación antimuscarínica para el tratamiento de la Vejiga Hiperactiva.

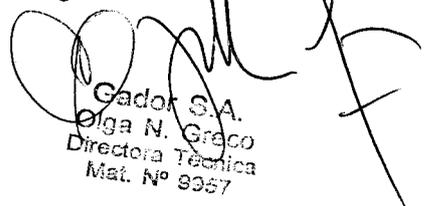
### **Interacciones farmacológicas**

#### 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

23

  
Gustavo H. Cordero  
Apoderado  
D.N.I. 13.853.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 8367

ESV



(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 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).

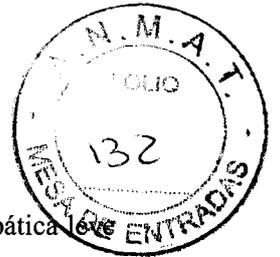
No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegrón y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas de CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de mirabegrón sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.

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

En voluntarios sanos, la exposición de Mirabegrón (ABC) 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

ESV

8050



insuficiencia renal leve a moderada (TFG de 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg una vez al día con o sin alimentos (ver sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). No se recomienda Myrbetric® en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) que 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<sub>máx</sub> y en un incremento del 229% en el ABC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de mirabegrón una vez al día resultó en un incremento del 79% en la C<sub>máx</sub> y en un incremento del 241% en el ABC 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, antiarrítmicos 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.

*[Signature]*  
Gador S.A.  
Cristovo H. Oetuni  
/poderado  
D.N.I. 13.653.713

*[Signature]*  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9367

ESV

6050



#### *Efecto de mirabegrón en los transportadores*

Mirabegrón es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegrón aumentó la  $C_{máx}$  y el ABC 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.

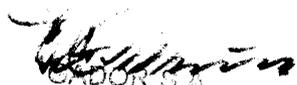
El aumento de la exposición a mirabegrón debido a las interacciones farmacológicas puede estar asociado con aumentos en la frecuencia del pulso.

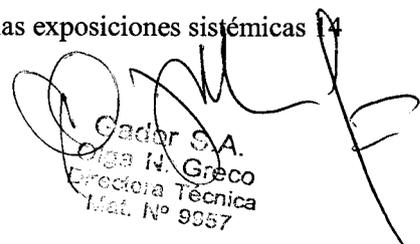
#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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 cardíaca 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 sub-letales (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

26

  
GADOR S.A.  
Gustavo H. Oster  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.711

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9057

ESV

6050



veces superiores a las observadas a la DMRH, mientras que se notificaron efectos reversibles en osificación (costillas onduladas, osificación tardía, disminución del número de esternebros osificados, 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.

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.

  
Gustavo H. Ostuni  
/poderado  
D.N.I. 18.058.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. Nº 9957

6050



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.

**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%).

*Handwritten signature*  
SA  
Estudio  
Buenos Aires  
18.056.713

*Handwritten signature*

*ESV*

6056



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

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se reflejan las reacciones adversas observadas con 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	Muy raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario	Infección vaginal Cistitis			
Trastornos psiquiátricos					Insomnio*
Trastornos oculares			Edema de párpados		

ESV

GADOR S.A.  
Apoderado  
D.N.I. 13.659.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9927

6050

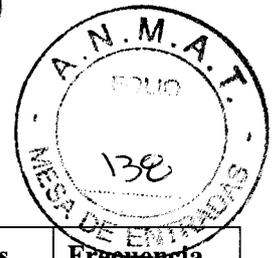


Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos cardíacos	Taquicardia	Palpitación Fibrilación auricular			
Trastornos vasculares				Crisis hipertensiva*	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas* Estreñimiento* Diarrea*	Dispepsia Gastritis	Edema labial		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria Erupción Erupción macular Erupción papular Prurito	Vasculitis leucocitoclástica Púrpura Angioedema*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hinchazón de las articulaciones			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Prurito vulvovaginal			

GADOR S.A.  
Apoderado  
D.N.I. 13.693.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9657

0050



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Exploraciones complementarias		Aumento de la presión arterial Aumento niveles de GGT Aumento niveles de AST Aumento niveles de ALT			
Trastornos renales y urinarios			Retención urinaria*		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea* Mareo*				

\*observadas durante la experiencia postcomercialización

**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.

ESV

GADOR S.A.  
Apoderado  
D.N.I. 13.855.711

Gador S.A.  
Olga N. Graco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9657

0050



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**

**Optativamente otros centros de Intoxicaciones”.**

**PRESENTACIONES:** envases conteniendo 10, 20, 30, 60, 90 y 200 comprimidos de liberación prolongada, siendo el último de uso exclusivo hospitalario.

**CONSERVACIÓN:** mantener en su envase original a temperatura no mayor a 30°C

**“MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Elaborado por: Avara Pharmaceutical Technologies, Inc. Norman, Oklahoma 73072, USA

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

Importado, distribuido y comercializado por:

**GADOR S.A.**

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

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57337

Myrbetric® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

Fecha de última revisión: \_/\_

16E047-MIR-ARG

GADOR S.A.  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9367

ESV

**ORIGINAL**  
**6050**



**Información para el paciente**

**Myrbetric®**

**Mirabegrón 25 – 50 mg**

Comprimidos de liberación prolongada

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN:**

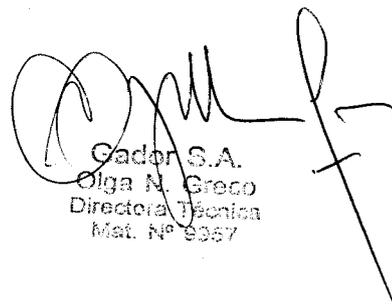
Cada comprimido de liberación prolongada de 25 mg contiene:

Mirabegrón.....	25 mg
Excipientes:	
Macrogol 2.000.000.....	70 mg
Macrogol 8.000.....	144,6 mg
Hidroxipropilcelulosa.....	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 liberación prolongada de 50 mg contiene:

Mirabegrón.....	50 mg
Excipientes:	
Macrogol 2.000.000.....	70 mg
Macrogol 8.000.....	119,6 mg
Hidroxipropilcelulosa... ..	7,5 mg
Butilhidroxitolueno.....	0,4 mg
Estearato de magnesio.....	2,5 mg
Opadry 03F42192.....	7,5 mg
Agua purificada.....	95,6 mg

**GADOR S.A.**  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9357

ESV

6050



**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**

**Composición de Myrbetric®**

Cada comprimido contiene Mirabegrón 25 mg o 50 mg - Los demás componentes son: Macrogol 2.000.000; Macrogol 8.000; Hidroxipropilcelulosa; Butilhidroxitolueno; Estearato de magnesio; Opadry 03F43159 / 03F42192; 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)

34

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga M. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9357

ESV

605



## 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.
- si tiene presión arterial muy alta no controlada.

### Advertencias y precauciones

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

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

Mirabegrón puede hacer que su presión arterial aumente o que su presión arterial empeore si tiene antecedentes de presión arterial alta. Se recomienda que su médico compruebe su presión arterial mientras está tomando Mirabegrón.

### 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.

35

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9367

ESV

6050



### Uso de Myrbetric® con otros medicamentos

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

Myrbetric® puede afectar el modo cómo funcionan otros medicamentos, al igual que otros medicamentos pueden afectar como 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 cardiaca 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 que se utiliza para reducir el riesgo de obstrucción vascular cerebral o sistémica por formación de coágulos de sangre en pacientes adultos con latido anormal del corazón (fibrilación auricular) y factores de riesgo adicionales). Puede que su médico tenga que ajustar la dosis de este medicamento.

### Embarazo y lactancia

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

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

### Conducción y uso de máquinas

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

### 3. Cómo usar Myrbetric®

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

36

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 8957

ESV

606



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 continúe tomando el medicamento a la hora habitual.

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con Myrbetric®**

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

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

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

#### **4. Posibles efectos adversos**

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

37

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 855

ESV



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.

Consulte con su médico si aparece dolor de cabeza, especialmente de forma repentina, tipo migraña (palpitaciones). Pueden ser signos de una presión arterial muy elevada.

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).
- Náuseas
- Estreñimiento
- Dolor de cabeza
- Diarrea
- Mareo

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

- Infección de vejiga (cistitis).
- Sensación de los latidos del corazón (palpitaciones).
- Infección vaginal.
- Indigestión (dispepsia).
- Infección de estómago (gastritis).
- Hinchazón de las articulaciones.
- Picor en la vulva o en la vagina (prurito vulvovaginal)
- Aumento de la presión arterial.
- Aumento de las enzimas hepáticas (GGT, AST y ALT).
- Picor, erupción o habones (urticaria, erupción, erupción macular, erupción papular, prurito).

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

- Hinchazón de los párpados (edema de párpados).
- Hinchazón de los labios (edema de labios).

6050



- Hinchazón de las capas más internas de la piel causada por acumulación de líquido, que puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluidos la cara, la lengua o la garganta y que puede causar dificultad para respirar (angioedema)
- Manchas pequeñas de color púrpura sobre la piel (púrpura).
- Inflamación de vasos sanguíneos pequeños que afecta principalmente a la piel (vasculitis leucocitoclástica).
- Incapacidad para vaciar completamente la vejiga (retención urinaria)

**Muy raras (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)**

- Crisis hipertensiva

**Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)**

- Insomnio

Myrbetric® puede aumentar la posibilidad de no poder vaciar su vejiga si tiene una obstrucción de la salida de la vejiga o si está tomando otros medicamentos para tratar la vejiga hiperactiva. Informe a su médico inmediatamente si no puede vaciar su vejiga.

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

**5. Conservación de Myrbetric®**

Mantener este medicamento fuera 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 o blíster.

La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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**

39

GADOR S.A.  
GUSTAVO H. OSTUNI  
APODERADO  
D.N.I. 13.633.713

Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9357

ESV

6050



Myrbetric® está disponible en envases que contienen 10, 20, 30, 60, 90 y 200 comprimidos de liberación prolongada, siendo este último de uso exclusivo hospitalario.

Elaborado por: Avara Pharmaceutical Technologies, Inc. Norman, Oklahoma 73072, USA

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

Importado, Distribuido y Comercializado por:

**GADOR S.A.**

Darwin 429 C1414CUI, C.A.B.A., T.E.: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica

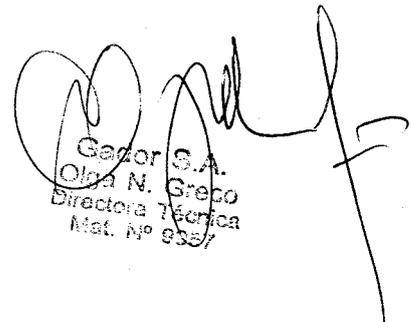
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.337.

Myrbetric® es una marca registrada de Astellas Pharma Inc.

16E047-MIR-ARG

Fecha de última revisión: /\_

**GADOR S.A.**  
GUSTAVO H. OSTUN  
APODERADO  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Olga N. Greco  
Directora Técnica  
Mat. N° 9337

ESN