

Mini-310351-MIR-BRA. MYRBETRIC® - mirabegrona - INDICAÇÕES: MYRBETRIC® é um agonista dos receptores adrenérgicos do tipo beta-3 indicado para o tratamento sintomático da urgência miccional, aumento da frequência de micções e incontinência de urgência em adultos com síndrome da bexiga hiperativa (BH). **CONTRAINDICAÇÕES:** Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer dos excipientes. Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:**

Comprometimento renal: Mirabegrona não foi estudada em pacientes com doença renal em estágio terminal (TFG < 15 mL/min/1,73 m² ou pacientes que necessitam de hemodiálise) e, portanto, seu uso não é recomendado nessa população de pacientes. Os dados são limitados em pacientes com insuficiência renal grave (TFG 15-29 mL/min/1,73 m²); com base em um estudo farmacocinético, recomenda-se redução da dose de 25 mg nessa população. Mirabegrona não é recomendada para uso em pacientes com insuficiência renal grave (TFG 15-29 mL/min/1,73 m²) que concomitantemente usem inibidores fortes da CYP3A. **Comprometimento hepático:** Mirabegrona não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) e, portanto, seu uso não é recomendado nessa população de pacientes. O uso de mirabegrona não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) que concomitantemente usem inibidores fortes da CYP3A. **Hipertensão e aumento da pressão arterial:** Mirabegrona não foi avaliada em pacientes hipertensos graves não controlados (pressão arterial sistólica ≥ 180 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg) e, portanto, seu uso não é recomendado nessa população de pacientes. Os dados são limitados em pacientes com hipertensão de estágio 2 (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg). O monitoramento da pressão arterial deve ocorrer periodicamente, especialmente em pacientes hipertensos. Nos estudos clínicos de Fase 3, a mirabegrona 50 mg levou a um aumento médio da pressão arterial de 0,4 a 0,6 mmHg, sem relevância clínica ou hipertensão clinicamente significativa comparado ao placebo. **Pacientes com prolongamento do intervalo QT congênito ou adquirido:** Mirabegrona em doses terapêuticas não demonstrou prolongamento do intervalo QT clinicamente relevante em estudos clínicos. No entanto, uma vez que pacientes com história conhecida de prolongamento do intervalo QT ou que estejam fazendo uso de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT não foram incluídos nesses estudos, os efeitos da mirabegrona nesses pacientes são desconhecidos. Deve-se ter cautela ao administrar mirabegrona a esses pacientes. **Pacientes com obstrução infravesical e pacientes que tomam medicamentos antimuscarínicos para BH:** A retenção urinária em pacientes com obstrução infravesical (OIV) e em pacientes que tomam medicamentos antimuscarínicos para o tratamento da BH foi relatada na experiência pós-comercialização em pacientes que usam mirabegrona. Um estudo clínico de segurança controlado em pacientes com OIV não demonstrou aumento da retenção urinária em pacientes tratados com mirabegrona; no entanto, mirabegrona deve ser administrada com cautela em pacientes com OIV clinicamente significativa. Mirabegrona também deve ser administrada com cautela a pacientes que usam medicamentos antimuscarínicos para o tratamento da BH. **Pacientes em uso de medicamentos metabolizados pelo CYP2D6:** Mirabegrona é um inibidor moderado do CYP2D6. A monitorização apropriada é recomendada e o ajuste de dose pode ser necessário para substratos do CYP2D6 com índice terapêutico estreito. **Angioedema:** Angioedema da face, lábios, língua e/ou laringe tem sido relatados com MYRBETRIC®. Em alguns casos, angioedema ocorreu após a primeira dose. Casos de angioedema foram relatados horas após a primeira dose ou após doses múltiplas. Angioedema associado à edema das vias aéreas superiores pode ser fatal. Se ocorrer envolvimento da língua, hipofaringe ou laringe, deve-se descontinuar imediatamente MYRBETRIC® e iniciar tratamento e/ou medidas apropriadas necessárias para assegurar a desobstrução das vias aéreas. **Fertilidade, gravidez e lactação:** Gravidez - Categoria C - Existe uma quantidade limitada de dados sobre o uso de mirabegrona em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. O uso de mirabegrona não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem a orientação de um médico ou cirurgião dentista.** **Aleitamento:** Mirabegrona é excretada no leite de roedores e, por conseguinte, prevê-se que esteja presente no leite humano. Não foram realizados estudos para avaliar o impacto de mirabegrona na produção de leite em seres humanos, sua presença no leite materno humano ou seus efeitos sobre o lactente. Mirabegrona não deve ser administrada durante o aleitamento. **Fertilidade:** Não foram observados efeitos relacionados com o tratamento com mirabegrona sobre a fertilidade em ratos. O efeito de mirabegrona sobre a fertilidade humana não foi estabelecido. **Efeitos sobre a habilidade para dirigir e operar máquinas:** Mirabegrona tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Interações com outros medicamentos e outras formas de interação - **Dados in vitro:** Mirabegrona é transportada e metabolizada através de múltiplas vias. Mirabegrona é um substrato para o citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterase, uridina difosfato glucuronosiltransferases (UGT), para o transportador de efluxo glicoproteína-P (P-gp) e para os transportadores de cátions orgânicos (OCT) OCT1, OCT2 e OCT3. Estudos de mirabegrona usando microsomas hepáticos humanos e enzimas CYP humanas recombinantes mostraram que mirabegrona é um inibidor moderado e dependente do tempo de CYP2D6 e um inibidor fraco de CYP3A. Mirabegrona inibiu o transporte da droga mediado pela P-gp em concentrações elevadas. **Dados in vivo:** **Polimorfismo de CYP2D6:** O polimorfismo genético de CYP2D6 tem um impacto mínimo sobre a exposição plasmática média de mirabegrona. Não se espera que haja interação de mirabegrona com um inibidor conhecido da CYP2D6, e isso não foi estudado. Não é necessário ajuste de dose para mirabegrona quando administrada com inibidores de CYP2D6 ou a pacientes que são metabolizadores fracos de CYP2D6. **Interações medicamentosas:** O efeito de medicamentos coadministrados sobre a farmacocinética da mirabegrona e o efeito de mirabegrona sobre a farmacocinética de outros medicamentos foram examinados em estudos de dose única e doses múltiplas. A maioria das interações medicamentosas foram estudadas usando uma dose de 100 mg de mirabegrona administrada na forma de comprimidos orais. Os estudos de interação de mirabegrona com metoprolol e com metformina utilizaram mirabegrona de liberação imediata (IR) 160 mg. Não são esperadas interações clinicamente relevantes entre mirabegrona e medicamentos que inibem, induzem ou são um substrato de uma das isozimas CYP ou transportadores, exceto para o efeito inibitório da mirabegrona sobre o metabolismo dos substratos de CYP2D6. **Efeito de inibidores de enzimas:** A exposição a mirabegrona (AUC) foi aumentada em 1,8 vez na presença do inibidor forte de CYP3A/P-gp cetoconazol em voluntários saudáveis. Não é necessário ajuste de dose quando mirabegrona é combinada com inibidores de CYP3A e/ou P-gp. No entanto, em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (TFG 30-89 mL/min/1,73 m²) ou insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) que utilizam concomitantemente inibidores fortes da CYP3A, tais como itraconazol, cetoconazol, ritonavir e claritromicina, a dose recomendada é de 25 mg uma vez por dia com ou sem alimentos (ver seção Posologia e Modo de Usar). O uso de mirabegrona não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (TFG 15-29 mL/min/1,73 m²) ou pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) que concomitantemente usem inibidores fortes da CYP3A. A interação com os inibidores da CYP2D6 não foi testada clinicamente. Em indivíduos metabolizadores lentos para o CYP2D6, houve um efeito mínimo na exposição média plasmática à mirabegrona. Não se recomenda ajuste de dose de mirabegrona na presença de inibidores de CYP2D6. **Efeito de indutores enzimáticos:** Substâncias indutoras de CYP3A ou P-gp diminuem as concentrações plasmáticas de mirabegrona. Não é necessário ajuste de dose para mirabegrona quando administrada com doses terapêuticas de rifampicina ou outros indutores de CYP3A ou P-gp. **Efeito de mirabegrona em substratos da CYP2D6:** Em voluntários saudáveis, a potência inibitória da mirabegrona para CYP2D6 é moderada e a atividade de CYP2D6 se recupera dentro de 15 dias após a descontinuação de mirabegrona. A administração de doses múltiplas uma vez por dia de mirabegrona de liberação imediata resultou em aumento de 90% da C_{máx} e aumento de 229% da AUC de uma dose única de metoprolol. A administração de doses múltiplas uma vez por dia de mirabegrona resultou em aumento de 79% da C_{máx} e aumento de 241% da AUC de uma dose única de desipramina. Aconselha-se cautela se a mirabegrona for coadministrada com medicamentos com uma margem terapêutica estreita e significativamente metabolizados por CYP2D6, como tioridazina, antiarrítmicos Tipo 1C (p. ex. flecainida, propafenona) e antidepressivos tricíclicos (p. ex. imipramina, desipramina). Cautela também é aconselhada se a mirabegrona for coadministrada com substratos de CYP2D6

com doses tituladas individualmente. **Efeito de mirabegrona sobre transportadores:** Mirabegrona é um inibidor fraco da P-gp. Mirabegrona aumentou a $C_{\text{máx}}$ e a AUC em 29% e 27%, respectivamente, do substrato de P-gp digoxina em voluntários saudáveis. Para pacientes que estão iniciando uma combinação de mirabegrona e digoxina, a dose mais baixa de digoxina deve ser inicialmente prescrita. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitoradas e utilizadas para a titulação da dose de digoxina para obter o efeito clínico desejado. O potencial para a inibição da P-gp por mirabegrona deve ser levado em conta quando mirabegrona for combinada com substratos sensíveis de P-gp, como dabigatran. **Digoxina:** Em pacientes que iniciarão o uso da combinação de mirabegrona e digoxina, a menor dose de digoxina deverá ser prescrita inicialmente. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitoradas e a titulação da digoxina será feita até a obtenção do efeito clínico desejado. **Outras interações:** Nenhuma interação clinicamente relevante foi observada quando mirabegrona foi coadministrada com doses terapêuticas de solifenacina, tansulosina, varfarina, metformina ou um medicamento contraceptivo oral combinado contendo etinilestradiol e levonorgestrel. Não se recomenda o ajuste de dose. Aumentos na exposição de mirabegrona devido a interações medicamentosas podem estar associados com aumentos do pulso. **POSOLOGIA E MODO DE USAR: USO ORAL. Adultos (incluindo idosos):** A dose recomendada de MYRBETRIC® é de 50 mg. Mirabegrona deve ser tomada uma vez por dia, pela manhã com um copo de água, com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser mastigados, divididos ou esmagados. **Sexo:** Não é necessário qualquer ajuste da dose de acordo com o sexo. **População pediátrica:** A segurança e a eficácia de MYRBETRIC® em crianças com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis. **Populações especiais: Comprometimento hepático e renal:** Mirabegrona não foi estudada em pacientes com doença renal em estágio terminal (TFG < 15 mL/min/1,73 m² ou pacientes que necessitam de hemodiálise) ou insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) e, portanto, seu uso não é recomendado nessa população de pacientes. A tabela a seguir informa a dose diária recomendada para sujeitos com insuficiência renal ou hepática na ausência e na presença de inibidores fortes de CYP3A.

		Inibidores fortes de CYP3A ⁽³⁾	
		Sem inibidor	Com inibidor
Insuficiência renal ⁽¹⁾	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	50 mg	25 mg
	Grave	25 mg	Não recomendado
Insuficiência hepática ⁽²⁾	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	Não recomendado

1. Leve: TFG 60-89 mL/min/1,73 m²; Moderada: TFG 30-59 mL/min/1,73 m²; Grave: TFG 15-29 mL/min/1,73 m². 2. Leve: Child-Pugh A; Moderada: Child-Pugh B. 3. Inibidores fortes de CYP3A.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. REAÇÕES ADVERSAS: A segurança de mirabegrona foi avaliada em 8.433 pacientes com BH, dos quais 5.648 receberam pelo menos uma dose de mirabegrona no programa clínico de Fase 2/3 e 622 pacientes receberam mirabegrona durante pelo menos 1 ano (365 dias). Nos três estudos de Fase 3 duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 12 semanas, 88% dos pacientes concluíram o tratamento com mirabegrona, e 4% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. A maioria das reações adversas teve gravidade leve a moderada. As reações adversas mais comuns relatadas por pacientes tratados com mirabegrona 50 mg durante os três estudos de Fase 3 duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 12 semanas, foram taquicardia e infecções do trato urinário. A frequência de taquicardia foi de 1,2% em pacientes que receberam mirabegrona 50 mg. Taquicardia levou à descontinuação de 0,1% dos pacientes que receberam mirabegrona 50 mg. A frequência de infecções do trato urinário foi de 2,9% em pacientes que receberam mirabegrona 50 mg. Infecções do trato urinário não provocaram descontinuação de nenhum paciente recebendo mirabegrona 50 mg. As reações adversas graves incluíram fibrilação atrial (0,2%). As reações adversas observadas durante o estudo de 1 ano (longo prazo) com controle ativo (antimuscarínico) foram semelhantes quanto ao tipo e gravidade daquelas observadas nos três estudos de Fase 3 duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 12 semanas. **Lista das reações adversas:** As informações abaixo refletem as reações adversas observadas com mirabegrona em três estudos de Fase 3 duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 12 semanas. A frequência das reações adversas foi definida da seguinte forma: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$, < 1/10), reação incomum ($\geq 1/1.000$, < 1/100), reação rara ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000) e reação muito rara (< 1/10.000). Em cada grupo de frequência, as reações adversas foram apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Infecções e infestações: Reação comum: infecção do trato urinário. Reação incomum: infecção vaginal, cistite. **Transtornos oculares:** Reação rara: edema palpebral. **Distúrbios cardíacos:** Reação comum: taquicardia. Reação incomum: palpitação, fibrilação atrial, aumento da pressão arterial. **Transtornos gastrointestinais:** Reação comum: náusea*, constipação*, diarreia*. Reação Incomum: dispepsia, gastrite. Reação rara: edema de lábio. **Transtornos da pele e do tecido subcutâneo:** Reação incomum: urticária, erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, prurido. Reação rara: vasculite leucocitoclástica, púrpura, angioedema*. **Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:** Reação incomum: inchaço das articulações. **Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas:** Reação incomum: prurido vulvovaginal. **Investigações:** Reação incomum: elevação de GGT, elevação de AST, elevação de ALT. **Distúrbios do sistema nervoso:** Reação comum: tontura*, dor de cabeça*.

* Observados durante a experiência pós-comercialização.

Além das reações adversas listadas na tabela acima, foram incluídas as seguintes reações adversas adicionais relatadas por menos de 1% dos pacientes tratados com MYRBETRIC® nos três estudos clínicos Fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo, com duração de 12 semanas: **Afeções oculares:** glaucoma. **Doenças gastrointestinais:** distensão abdominal. **Infecções e infestações:** sinusite, rinite. **Investigações:** aumento da LDH. **Doenças renais e urinárias:** litíase renal, dor na bexiga. **Notificação de suspeitas de reações adversas:** É importante notificar as suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento. Isso permite o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Pedimos que os profissionais de saúde notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. **Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO ADULTO. Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças. Registro MS-1.7717.0009.** Informações adicionais para prescrição: vide bula completa. Solicitação de Informações Médicas: medinfo.br@astellas.com.

CONTRAINDICAÇÕES: ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA USO POR PESSOAS COM HIPERSENSIBILIDADE AO PRINCÍPIO ATIVO OU A QUAISQUER DOS EXCIPIENTES. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** ACONSELHA-SE CAUTELA SE A MIRABEGRONA FOR COADMINISTRADA COM MEDICAMENTOS COM UMA MARGEM TERAPÊUTICA ESTREITA E SIGNIFICATIVAMENTE METABOLIZADOS POR CYP2D6, COMO TIORIDAZINA, ANTIARRÍTMICOS TIPO 1C (P. EX. FLECAINIDA, PROPAFENONA) E ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (P. EX. IMIPRAMINA, DESIPRAMINA). A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.