mirabegrona

Althaia S.A. Indústria Farmacêutica.

Comprimido revestido de liberação prolongada

50 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

mirabegrona

Medicamento Genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de liberação prolongada de 50 mg: embalagem com 10, 15, 30, 60 ou 90 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Cada comprimido revestido contém:

mirabegrona ..... 50 mg

Excipientes* q.s.p ..... 1 comprimido

*Excipientes: amido, amidoglicolato de sódio, celulose microcristalina, macrogol, butil-hidroxitolueno, talco, dióxido de silício, estearato de magnésio, hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

mirabegrona 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).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia da mirabegrona foi avaliada em três estudos de Fase 3, duplo-cegos, controlados com placebo, randomizados, com duração de 12 semanas para tratamento da bexiga hiperativa com sintomas de urgência e frequência com ou sem incontinência. Foram incluídos mulheres (72%) e homens (28%) com idade média de 59 anos (intervalo 18 – 95 anos). A população do estudo foi composta por aproximadamente 48% de pacientes nunca tratados com antimuscarínicos, bem como cerca de 52% de pacientes previamente tratados com medicamentos antimuscarínicos. Em um estudo, 495 pacientes receberam um controle ativo (tolterodina em formulação de liberação prolongada).

Os desfechos de eficácia coprimários foram a alteração do número médio de episódios de incontinência por 24 horas, da linha de base até o final do tratamento, e a alteração do número médio de micções por 24 horas, da linha de base até o final do tratamento, ambos baseados em um diário miccional de 3 dias. A mirabegrona demonstrou melhora estatisticamente significativa em comparação ao placebo para os desfechos coprimários e desfechos secundários (ver **Tabelas 1 e 2**).

Tabela 1: Desfechos de eficácia coprimários e secundários selecionados ao final do tratamento para estudos agregados

Parâmetro	**Estudos agregados (046, 047, 074)**	
	Placebo	**Mirabegrona 50 mg**
Número médio de episódios de incontinência por 24 horas (FAS-I) (coprimário)		
n	878	862
Média da linha de base	2,73	2,71
Alteração média em relação à linha de base†	-1,10	-1,49
Diferença média em relação ao placebo† (IC de 95%)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)

Valor p	--	< 0,001#
Número médio de micções por 24 horas (FAS) (coprimário)		
n	1.328	1.324
Média da linha de base	11,58	11,70
Alteração média em relação à linha de base†	-1,20	-1,75
Diferença média em relação ao placebo† (IC de 95%)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Valor p	--	< 0,001#
Volume médio esvaziado (mL) por micção (FAS) (secundário)		
n	1.328	1.322
Média da linha de base	159,2	159
Alteração média em relação à linha de base†	9,4	21,4
Diferença média em relação ao placebo† (IC de 95%)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Valor p	--	< 0,001#
Nível médio de urgência (FAS) (secundário)		
n	1.325	1.323
Média da linha de base	2,39	2,42
Alteração média em relação à linha de base†	-0,15	-0,26
Diferença média em relação ao placebo† (IC de 95%)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Valor p	--	< 0,001#
Número médio de episódios de incontinência de urgência por cada 24 horas (FAS-I) (secundário)		
n	858	834
Média da linha de base	2,42	2,42
Alteração média em relação à linha de base†	-0,98	-1,38
Diferença média em relação ao placebo† (IC de 95%)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Valor p	--	< 0,001#
Número médio de episódios com urgência de graus 3 ou 4 por 24 horas (FAS) (secundário)		
n	1.324	1.320
Média da linha de base	5,61	5,80
Alteração média em relação à linha de base†	-1,29	-1,93
Diferença média em relação ao placebo† (IC de 95%)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Valor p	--	< 0,001#
Satisfação com o tratamento - Escala Visual Analógica (FAS) (secundário)		
n	1.195	1.189
Média da linha de base	4,87	4,82
Alteração média em relação à linha de base†	1,25	2,01
Diferença média em relação ao placebo† (IC de 95%)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Valor p	--	< 0,001*

Estudos agregados compostos pelos estudos 046 (Europa/Austrália), 047 (América do Norte) e 074 (Europa/América do Norte).

† Médias dos quadrados mínimos ajustadas para valores iniciais, sexo e estudo.

* Superioridade estatisticamente significativa em comparação com o placebo, no nível de 0,05 sem ajuste de multiplicidade.

Superioridade estatisticamente significativa em comparação com o placebo, no nível de 0,05 com ajuste de multiplicidade.

FAS: Conjunto de análise completa, todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo em esquema duplo-cego e que tinham uma medição de micção na linha de base e pelo menos um diário após a visita de linha de base com medição de micção.

FAS-I: Subconjunto de FAS que também tinha pelo menos um episódio de incontinência no diário de referência.

IC: Intervalo de confiança.

Tabela 2: Desfechos coprimários e secundários selecionados de eficácia ao final do tratamento para os estudos 046, 047 e 074

Parâmetro	Estudo 046			Estudo 047		Estudo 074	
	Placebo	Mirabegrona 50 mg	Tolterodina 4 mg em liberação prolongada	Placebo	Mirabegrona 50 mg	Placebo	Mirabegrona 50 mg
Número médio de episódios de incontinência por 24 horas (FAS-I) (coprimário)							
n	291	293	300	325	312		257
Média da linha de base	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77		2,51
Alteração média em relação à linha de base†	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47		-1,38
Diferença média em relação ao placebo†	--	-0,41	-0,1	--	-0,34	--	-0,42
Intervalo de confiança de 95%	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
Valor p	--	0,003#	0,11	--	0,026#	--	0,001#
Número médio de micções por 24 horas (FAS) (coprimário)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Média da linha de base	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Alteração média em relação à linha de base†	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Diferença média em relação ao placebo†	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Intervalo de confiança de 95%	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
Valor p	--	< 0,001#	0,11	--	0,001#	--	0,015#
Volume médio esvaziado (mL) por micção (FAS) (secundário)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Média da linha de base	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Alteração média em relação à linha de base†	12,30	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Diferença média em relação ao placebo†	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Intervalo de confiança de 95%	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
Valor p	--	< 0,001#	< 0,001*	--	0,001#	--	< 0,001#
Nível médio de urgência (FAS) (secundário)							

n	480	472	473	432	425	413	426
Média da linha de base	2,4	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Alteração média em relação à linha de base†	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Diferença média em relação ao placebo†	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Intervalo de confiança de 95%	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Valor p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	< 0,001‡
Número médio de episódios de incontinência de urgência por cada 24 horas (FAS-I) (secundário)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Média da linha de base	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Alteração média em relação à linha de base†	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Diferença média em relação ao placebo†	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
Intervalo de confiança de 95%	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Valor p	--	0,003*	0,26	--	0,005*	--	0,002‡
Número médio de episódios com urgência de graus 3 ou 4 por 24 horas (FAS) (secundário)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Média da linha de base	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Alteração média em relação à linha de base†	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Diferença média em relação ao placebo†	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Intervalo de confiança de 95%	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
Valor p	--	0,005*	0,050*	--	0,001*	--	0,007‡
Satisfação com o tratamento - Escala Visual Analógica (FAS) (secundário)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Média da linha de base	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Alteração média em relação à linha de base†	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Diferença média em relação ao placebo†	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Intervalo de confiança de 95%	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
Valor p	--	0,001*	0,008*	--	< 0,001*	--	< 0,001*

† Médias dos quadrados mínimos ajustadas para valores iniciais, sexo e região geográfica.

* Superioridade estatisticamente significativa em comparação com o placebo, no nível de 0,05 sem ajuste de multiplicidade.

Superioridade estatisticamente significativa em comparação com o placebo, no nível de 0,05 com ajuste de multiplicidade.

‡ Superioridade estatisticamente não significativa em comparação com o placebo, no nível de 0,05 com ajuste de multiplicidade.

FAS: Conjunto de análise completa, todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo em esquema duplo-cego e que tinham uma medição de micção na linha de base e pelo menos um diário após a visita de linha de base com medição de micção.

FAS-I: Subconjunto de FAS que também tinha pelo menos um episódio de incontinência no diário de referência.

Mirabegrona 50 mg uma vez por dia foi eficaz no primeiro ponto no tempo avaliado da semana 4, com a eficácia sendo mantida até o final do período de tratamento de 12 semanas. Um estudo randomizado, com controle ativo, de longo prazo, demonstrou que a eficácia foi mantida durante todo o período de tratamento de 1 ano.

Melhora subjetiva em medições da qualidade de vida relacionada à saúde

Nos três estudos de Fase 3 duplo-cegos, controlados com placebo e com duração de 12 semanas, o tratamento dos sintomas da BH com mirabegrona uma vez por dia resultou em uma melhora estatisticamente significativa em relação ao placebo nas seguintes medidas da qualidade de vida relacionada à saúde: satisfação com o tratamento e incômodo dos sintomas.

Eficácia em pacientes com ou sem terapia prévia com antimuscarínicos para BH

Foi demonstrada eficácia em pacientes com ou sem terapia prévia com antimuscarínicos para BH. Além disso, mirabegrona apresentou eficácia em pacientes que descontinuaram a terapia antimuscarínica prévia para BH devido a efeito insuficiente (ver **Tabela 3**).

Tabela 3: Desfechos coprimários de eficácia para pacientes com história de terapia antimuscarínica para BH

Parâmetro	Estudos agregados (046, 047, 074)		Estudo 046		
	Placebo	mirabegrona 50 mg	Placebo	mirabegrona 50 mg	Tolterodina 4 mg em liberação prolongada
Pacientes com história de terapia antimuscarínica prévia para BH					
Número médio de episódios de incontinência por 24 horas (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Média da linha de base	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Alteração média em relação à linha de base†	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Diferença média em relação ao placebo†	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Intervalo de confiança de 95%	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Número médio de micções por 24 horas (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Média da linha de base	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Alteração média em relação à linha de base†	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Diferença média em relação ao placebo†	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Intervalo de confiança de 95%	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Pacientes com história de terapia antimuscarínica prévia para BH que descontinuaram devido a efeito insuficiente					
Número médio de episódios de incontinência por 24 horas (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Média da linha de base	3,03	2,94	3,15	3,5	2,63
Alteração média em relação à linha de base†	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Diferença média em relação ao placebo†	--	-0,70	--	-0,76	-0,06

Intervalo de confiança de 95%	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Número médio de micções por 24 horas (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Média da linha de base	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Alteração média em relação à linha de base†	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Diferença média em relação ao placebo†	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervalo de confiança de 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Estudos agregados compostos pelos estudos 046 (Europa/Austrália), 047 (América do Norte) e 074 (Europa/América do Norte).

† Médias dos quadrados mínimos ajustada para linha de base, sexo, estudo, subgrupo e subgrupo por interação de tratamento para estudos agregados e médias de quadrados mínimos ajustadas para linha de base, sexo, região geográfica, subgrupo e subgrupo pela interação tratamento para o Estudo 046.

FAS: Conjunto de análise completa, todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo em esquema duplo-cego e que tinham uma medição de micção na linha de base e pelo menos um diário após a visita de linha de base com medição de micção.

FAS-I: Subconjunto de FAS que também tinha pelo menos um episódio de incontinência no diário de referência.

Referências Bibliográficas:

1. Boerrigter Peter J. A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo and Active Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Mirabegron in Subjects with Symptoms of Overactive Bladder - Protocol 178-CL-046 (SCORPIO). Astellas Pharma Global Development, Inc. Data on file. Mar 2009.

2. Martin N. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Mirabegron in Subjects with Symptoms of Overactive Bladder – Protocol 178-CL-047 (ARIES). Astellas Pharma Global Development, Inc. Data on file. April 2009.

3. Soedirman John R, Martin N. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of the Beta-3 Agonist Mirabegron (25 mg qd and 50 mg qd) in Subjects with Symptoms of Overactive Bladder – Protocol 178-CL-074 (CAPRICORN). Astellas Pharma Global Development, Inc. Data on file. April 2010.

4. Kerrebroeck P, Martin N. Efficacy of mirabegron in patients with overactive bladder: a pre-specified pooled analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. Int J Clin Pract. 2013;67(7):619-632.

5. Khullar V, Cambronero J, Angulo J, Wooning M, Blauwet MB, Dorrepaal C, Martin NE. Efficacy of mirabegron in patients with and without prior antimuscarinic therapy for overactive bladder: a post hoc analysis of a randomised European-Australian Phase 3 trial. BMC Urol. 2013;13:45.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Ação

Mirabegrona é um agonista potente e seletivo dos receptores adrenérgicos beta 3. Mirabegrona mostrou relaxamento do músculo liso da bexiga em tecidos de ratos e humanos isolados, aumentou as concentrações de cAMP no tecido da bexiga de ratos e mostrou efeito relaxante da bexiga em modelos urinário de função da bexiga em ratos. Mirabegrona aumentou o volume médio esvaziado por micção e diminuiu a frequência das contrações sem esvaziamento, sem afetar a pressão de micção ou urina residual em modelos de bexiga hiperativa em ratos. Em um modelo em macacos, mirabegrona apresentou diminuição da frequência de micção. Esses resultados indicam que mirabegrona melhora a função de armazenamento da urina ao estimular receptores adrenérgicos beta 3 na bexiga.

Durante a fase de armazenamento da urina, enquanto a urina se acumula na bexiga, há um predomínio da estimulação do nervo simpático. A noradrenalina é liberada de terminações nervosas, levando à ativação predominantemente de beta adrenérgicos na musculatura da bexiga e, portanto, relaxamento da musculatura lisa da bexiga. Durante a fase de esvaziamento da urina, a bexiga está sob controle predominantemente do sistema nervoso parassimpático. A acetilcolina, liberada dos terminais nervosos pélvicos, estimula os receptores colinérgicos M2 e M3, induzindo a contração da bexiga. A ativação da via M2 também inibe aumentos de AMPc induzidos por adrenérgicos beta 3. Portanto, a estimulação de adrenérgicos beta 3 não deve interferir com o processo de esvaziamento. Isso foi confirmado em ratos com obstrução parcial da uretra, quando mirabegrona diminuiu a frequência das contrações sem esvaziamento, sem afetar o volume esvaziado por micção, a pressão de micção ou o volume de urina residual.

Efeitos farmacodinâmicos

Urodinâmica

Mirabegrona em doses de 50 mg e 100 mg uma vez por dia durante 12 semanas em homens com sintomas do trato urinário inferior (STUI) e obstrução infravesical (OIV) não demonstrou qualquer efeito sobre os parâmetros de cistometria e foi segura e bem tolerada. Os efeitos da mirabegrona sobre a vazão máxima e a pressão do detrusor no fluxo máximo foram avaliados em um estudo urodinâmico com 200 pacientes do sexo masculino com STUI e OIV. A administração de mirabegrona em doses de 50 mg e 100 mg uma vez por dia durante 12 semanas não afetou negativamente o fluxo máximo ou a pressão do detrusor no fluxo máximo. Nesse estudo em pacientes do sexo masculino com STUI/OIV, a mudança na média ajustada (EP) do início até o final do tratamento no volume residual pós-miccional (mL) foi de 0,55 (10,702); 17,89 (10,190); 30,77 (10,598) para os grupos de tratamento com placebo, mirabegrona 50 mg e mirabegrona 100 mg.

Efeito no intervalo QT

Mirabegrona em doses de 50 mg ou 100 mg não teve qualquer efeito sobre o intervalo QT corrigido individualmente para frequência cardíaca (intervalo QTcI) quando avaliada tanto por sexo como pelo grupo como um todo.

Um estudo de QT minucioso (TQT) (n = 164 homens voluntários saudáveis e n = 153 mulheres voluntárias saudáveis, com idade média de 33 anos) avaliou o efeito da administração oral repetida de mirabegrona na dose indicada (50 mg uma vez por dia) e duas doses supraterapêuticas (100 e 200 mg uma vez por dia) sobre o intervalo QTcI. As doses supraterapêuticas representam cerca de 2,6 e 6,5 vezes a exposição da dose terapêutica, respectivamente. Uma dose única de 400 mg de moxifloxacino serviu como controle positivo.

Cada nível de dose de mirabegrona e moxifloxacino foi avaliado em braços de tratamento separados, cada um incluindo controle com placebo (desenho paralelo cruzado). Para homens e mulheres que receberam mirabegrona 50 mg e 100 mg, o limite superior do intervalo de confiança unilateral de 95% não excedeu 10 ms em nenhum momento para a maior diferença em relação ao placebo, pareada para o tempo no intervalo QTcI. Em mulheres que receberam mirabegrona na dose de 50 mg, a diferença média em relação ao placebo no intervalo QTcI 5 horas após a dose foi de 3,67 ms (limite superior do IC unilateral de 95% 5,72 ms). Em homens, essa diferença foi de 2,89 ms (limite superior do IC unilateral de 95% 4,90 ms). Com uma dose de 200 mg de mirabegrona, o intervalo QTcI não excedeu 10 ms em qualquer ponto no tempo em homens, enquanto nas mulheres o limite superior do intervalo de confiança unilateral de 95% foi superior a 10 ms entre 0,5 – 6 horas, com uma diferença máxima em relação ao placebo em 5 horas quando o efeito médio foi de 10,42 ms (limite superior do IC unilateral de 95% de 13,44 ms). Os resultados para QTcF e QTcIf foram condizentes com o QTcI.

Nesse estudo TQT, mirabegrona aumentou a frequência cardíaca no ECG de modo dependente da dose entre o intervalo de dose analisado, de 50 mg a 200 mg. A diferença média máxima em relação a placebo na frequência cardíaca variou de 6,7 bpm com mirabegrona 50 mg até 17,3 bpm com mirabegrona 200 mg em indivíduos saudáveis.

Efeitos sobre o pulso e a pressão arterial em pacientes com BH

Em pacientes com BH (idade média 59 anos) em três estudos de Fase 3 duplo-cegos, controlados com placebo, com duração de 12 semanas, que receberam mirabegrona 50 mg uma vez por dia, foi observado um aumento na diferença média de placebo de aproximadamente 1 bpm para o pulso e aproximadamente 1 mmHg ou menos na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica (PAS/PAD). Mudanças no pulso e na pressão arterial são reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Efeito sobre a pressão intraocular (PIO)

Mirabegrona 100 mg uma vez por dia não aumentou a PIO em sujeitos saudáveis após 56 dias de tratamento.

Num estudo de Fase 1 que avaliou o efeito de mirabegrona sobre a PIO utilizando tonometria de aplanação (Goldmann) em 310 sujeitos saudáveis, uma dose de 100 mg de mirabegrona não foi inferior a placebo para o desfecho primário de diferença de tratamento na alteração média da linha de base até o dia 56 na PIO média dos sujeitos; o limite superior do IC bicaudal de 95% da diferença de tratamento entre mirabegrona 100 mg e placebo foi de 0,3 mmHg.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de mirabegrona em voluntários saudáveis, ela é absorvida até atingir as concentrações plasmáticas máximas (Cmáx) entre 3 e 4 horas. A biodisponibilidade absoluta aumentou de 29% com uma dose de 25 mg para 35% com uma dose de 50 mg. A Cmáx e a AUC médias aumentaram mais do que proporcionalmente à dose no intervalo de dose analisado. Na população total de homens e mulheres, dobrar a dosagem, de 50 mg para 100 mg de mirabegrona, aumentou a Cmáx e a AUCtau em cerca de 2,9 e 2,6 vezes, respectivamente, ao passo que um aumento de 4 vezes da dose, de 50 mg para 200 mg de mirabegrona, aumentou a Cmáx e a AUCtau em aproximadamente 8,4 e 6,5 vezes. As concentrações de estado de equilíbrio são alcançadas no prazo de 7 dias com administração uma vez ao dia de mirabegrona. Após a administração uma vez por dia, a exposição plasmática a mirabegrona no estado de equilíbrio é de cerca do dobro daquela observada após uma única dose.

Efeito dos alimentos na absorção

A coadministração de um comprimido de 50 mg com uma refeição com teor de gordura elevado reduziu a Cmáx e a AUC de mirabegrona em 45% e 17%, respectivamente. Uma refeição com pouca gordura diminuiu a Cmáx e a AUC de mirabegrona em 75% e 51%, respectivamente. Nos estudos de Fase 3, mirabegrona foi administrada com ou sem alimentos e demonstrou segurança e eficácia. Portanto, mirabegrona pode ser ingerida com ou sem alimentos, na dose recomendada.

Distribuição

Mirabegrona é extensivamente distribuída. O volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vss) é de aproximadamente 1.670 L. Mirabegrona se liga (aproximadamente 71%) às proteínas plasmáticas humanas, e mostra afinidade moderada a albumina e glicoproteína alfa-1 ácida. Mirabegrona tem distribuição em eritrócitos. As concentrações de 14C-mirabegrona em eritrócitos in vitro foram cerca de 2 vezes maiores do que no plasma.

Biotransformação

Mirabegrona é metabolizada através de múltiplas vias que envolvem desalquilação, oxidação, glucuronidação (direta) e hidrólise da amida. Mirabegrona é o componente circulante principal após uma dose única de 14C-mirabegrona. Dois principais metabolitos foram observados no plasma humano; ambos são glucuronídeo de Fase 2 representando 16% e 11% da exposição total. Esses metabólitos não são farmacologicamente ativos. Com base em estudos in vitro, é improvável que a mirabegrona iniba o metabolismo de medicamentos administrados concomitantemente metabolizados pelas seguintes enzimas do citocromo P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 porque mirabegrona não inibiu a atividade dessas enzimas em concentrações clinicamente relevantes. Mirabegrona não induziu CYP1A2 ou CYP3A. Prevê-se que mirabegrona não cause inibição clinicamente relevante do transporte de drogas mediado por OCT.

Embora os estudos in vitro sugiram que exista um papel para CYP2D6 e CYP3A4 no metabolismo oxidativo de mirabegrona, resultados in vivo indicam que essas isoenzimas desempenham um papel limitado na eliminação geral. Estudos in vitro e ex vivo demonstraram o envolvimento da butirilcolinesterase, UGT e possivelmente álcool desidrogenase (ADH) no metabolismo de mirabegrona, além de CYP3A4 e CYP2D6.

Polimorfismo de CYP2D6

Em indivíduos saudáveis que genotipicamente são sujeitos metabolizadores fracos de substratos da CYP2D6, a Cmáx e AUCinf médias foram 14% e 19% maiores do que em metabolizadores extensivos para uma dose única de 160 mg de uma formulação de mirabegrona de liberação imediata, indicando que polimorfismos genéticos de CYP2D6 têm impacto mínimo sobre a exposição plasmática média da 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 em pacientes que são metabolizadores fracos de CYP2D6.

Eliminação

A depuração corporal total (CLtot) do plasma é de aproximadamente 57 L/h. A meia-vida de eliminação terminal (t1/2) é de aproximadamente 50 horas. A depuração renal (CLR) é de aproximadamente 13 L/h, o que corresponde a cerca de 25% da CLtot. A eliminação renal de mirabegrona ocorre principalmente através de secreção tubular ativa, juntamente com a filtração glomerular. A excreção urinária de mirabegrona inalterada é dependente da dose e varia de cerca de 6,0% depois de uma dose diária de 25 mg, a 12,2% depois de uma dose diária de 100 mg. Após a administração de 160 mg de 14C-mirabegrona a voluntários saudáveis, cerca de 55% do marcador radioativo foram recuperados na urina e 34% nas fezes. Mirabegrona inalterada correspondeu a 45% da radioatividade urinária, indicando a presença de metabólitos. Mirabegrona inalterada representou a maior parte da radioatividade nas fezes.

Idade

A Cmáx e a AUC da mirabegrona e seus metabólitos após doses múltiplas em voluntários idosos (≥ 65 anos) foram semelhantes às de voluntários mais jovens (18 – 45 anos).

Sexo

A Cmáx e a AUC são aproximadamente 40% a 50% maiores em mulheres do que em homens. As diferenças de sexo na Cmáx e na AUC são atribuídas a diferenças no peso corporal e biodisponibilidade.

Raça

A farmacocinética de mirabegrona não é influenciada pela raça.

Comprometimento renal

Após a administração de uma dose única de 100 mg de mirabegrona a voluntários com insuficiência renal leve (eTFG-MDRD 60-89 mL/min/1,73 m2), a Cmáx e a AUC médias de mirabegrona aumentaram 6% e 31% em relação a voluntários com função renal normal. Em voluntários com insuficiência renal moderada (eTFGMDRD 30-59 mL/min/1,73 m2), a Cmáx e a AUC aumentaram em 23% e 66%, respectivamente. Em voluntários com insuficiência renal grave (eTFG-MDRD 15-29 mL/min/1,73 m2), os valores médios de Cmáx e AUC aumentaram em 92% e 118%. 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).

Comprometimento hepático

Após a administração de uma dose única de 100 mg de mirabegrona a voluntários com insuficiência hepática leve (Child-Pugh Classe A), a Cmáx e a AUC médias aumentaram 9% e 19% em relação a voluntários com função hepática normal. Em voluntários com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh Classe B), os valores médios de Cmáx e AUC aumentaram em 175% e 65%. Mirabegrona não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C).

Dados de segurança pré-clínicos

Estudos pré-clínicos identificaram os órgãos-alvo de toxicidade, que condizem com as observações clínicas.

Aumentos transitórios das enzimas hepáticas e alterações de hepatócitos (necrose e diminuição de partículas de glicogênio) foram observados em ratos. Observou-se um aumento da frequência cardíaca em ratos, coelhos, cães e macacos. Estudos de genotoxicidade e de carcinogenicidade não demonstraram potencial genotóxico ou carcinogênico in vivo.

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade em doses sub-letais em estudos experimentais em ratos (a dose humana equivalente foi 19 vezes maior do que a dose máxima recomendada em seres humanos - DMRH). Os principais achados de estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhos incluíram malformações cardíacas (aorta dilatada, cardiomegalia), com exposições sistêmicas 36 vezes maiores do que as observadas com a DMRH. Além disso, malformações pulmonares (ausência de lobo acessório do pulmão) e aumento de perda pós-implantação foram observados em coelhos com exposições 14 vezes superiores às observadas com a DMRH, enquanto em ratos foram notados efeitos reversíveis sobre a ossificação (costelas onduladas, atraso na ossificação, diminuição da ossificação das placas esternais, metacarpos ou metatarsos) em exposições sistêmicas 22 vezes maiores do que as observadas com a DMRH.

A toxicidade embriofetal observada ocorreu em doses associadas com toxicidade materna. As malformações cardiovasculares observadas em coelhos demonstraram ser mediadas através da ativação de receptores adrenérgicos beta 1.

Estudos farmacocinéticos conduzidos com mirabegrona radiomarcada demonstraram que a substância original e/ou seus metabólitos são excretados no leite de ratos em níveis cerca de 1,7 vezes mais elevados do que os níveis plasmáticos 4 horas após a administração (ver seção Fertilidade, gravidez e lactação).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pessoas com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a quaisquer dos excipientes.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças ou adolescentes.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências especiais e precauções de uso

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 (ver seção Propriedades farmacocinéticas), 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 (ver seção Interação com outros medicamentos e outras formas de interação).

Comprometimento hepático

Mirabegrona não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh Classe 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 (ver seção Interação com outros medicamentos e outras formas de interação).

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 significante 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 (ver seção Efeitos farmacodinâmicos). No entanto, uma vez que pacientes com história conhecida de prolongamento do intervalo QT ou que estão fazendo uso de medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT não foram incluídos nesses estudos, os efeitos da mirabegrona nesses pacientes são desconhecidos. Deve haver 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 relatado com mirabegrona. 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 este medicamento e iniciar tratamento e/ou medidas apropriadas necessárias para assegurar a desobstrução das vias aéreas.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Categoria C de risco na gravidez.

Existe uma quantidade limitada de dados sobre o uso de mirabegrona em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver seção Dados de segurança pré-clínicos). 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 orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Aleitamento

Mirabegrona é excretada no leite de roedores e, por conseguinte, prevê-se que esteja presente no leite humano (ver seção Dados de segurança pré-clínicos). 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 (ver seção Dados de segurança pré-clínicos). 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.

Atenção: Contém o corante óxido de ferro amarelo que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. 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), o transportador de efluxo glicoproteína-P (P-gp) e os transportadores de cátions orgânicos (OCT) OCT1, OCT2 e OCT3. Estudos de mirabegrona usando microssomas 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 (ver seção **Propriedades farmacocinéticas**). 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 Classe 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 Classe B) que concomitantemente usam inibidores fortes da CYP3A (ver seções Posologia e Modo de Usar e Advertências especiais e precauções de uso).
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 Cmáx 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 Cmáx 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 Cmáx 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 dabigatrana.

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.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 °C e 30 °C). Proteger da umidade.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento:

mirabegrona 50 mg: Comprimido revestido, de cor amarela, oblongo, biconvexo, liso nas duas faces.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8- POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos (incluindo idosos)

A dose recomendada de mirabegrona 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 mirabegrona 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 Classe C) e, portanto, seu uso não é recomendado nessa população de pacientes (ver seções **Advertências especiais e precauções de uso e Propriedades farmacocinéticas**).

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 (ver seções **Advertências especiais e precauções de uso, Interações com outros medicamentos e outras formas de interação e Propriedades farmacocinéticas**).

		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 Classe A; Moderada: Child-Pugh Classe B.
3. Inibidores fortes de CYP3A (ver seção **Interações com outros medicamentos e outras formas de interação**).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9- 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 nem um 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 (antagonista muscarínico) 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

A tabela abaixo reflete as reações adversas observadas com mirabegrona em três estudos de Fase 3 duplocegos, controlados com placebo, com duração de 12 semanas.

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: reação muito comum (≥ 1/10), reação comum (≥ 1/100, < 1/10), reação incomum (≥ 1/1.000, < 1/100), reação rara (≥ 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.

MedDRA **Classe de sistema de órgãos**	**Comum** **(≥ 1/100 a < 1/10)**	**Incomum** **(≥ 1/1.000 a < 1/100)**	**Raras** **(≥ 1/10.000 a < 1/1.000)**
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário	Infecção vaginal Cistite	-
Transtornos oculares	-	-	Edema palpebral
Distúrbios cardíacos	Taquicardia	Palpitação Fibrilação atrial Aumento da pressão arterial	-
Transtornos gastrointestinais	Náusea* Constipação* Diarreia*	Dispepsia Gastrite	Edema de lábio

Transtornos da pele e do tecido subcutâneo	-	Urticária Erupção cutânea Erupção cutânea macular Erupção cutânea papular Prurido	Vasculite leucocitoclástica Púrpura Angioedema*
Transtornos musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	-	Inchaço das articulações	-
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	-	Prurido vulvovaginal	-
Investigações	-	Elevação de GGT Elevação de AST Elevação de ALT	-
Distúrbios do sistema nervoso	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 mirabegrona nos três estudos clínicos Fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo, com duração de 12 semanas:

Afecções 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.

10- SUPERDOSE

A mirabegrona foi administrada a voluntários saudáveis em doses únicas de até 400 mg. Nessa dose, os eventos adversos relatados incluíram palpitações (1 de 6 sujeitos) e aumento da frequência cardíaca acima de 100 bpm (3 de 6 sujeitos). Doses múltiplas de mirabegrona de até 300 mg por dia durante 10 dias provocaram aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica quando administradas a voluntários saudáveis.

O tratamento para a superdose deve ser sintomático e de suporte. Em caso de superdose, recomenda-se o monitoramento de pulso, pressão arterial e ECG.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro 1.3517.0081

Registrado e produzido por: Althaia S.A Indústria Farmacêutica
Av. Tégula, 888, Módulos 1, 15, 16, 17, 21
Ponte Alta, Atibaia-SP
CEP 12.952-820
CNPJ 48.344.725/0007-19

olá
CONVERSE COM NOSSOS ESPECIALISTAS
0800 772 7172
ola@althaia.com.br

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 19/04/2021.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula*				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
22/01/2025	Gerado no momento do protocolo	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	50 mg x 30
15/01/2025	0059015250	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dados iniciais	VP/VPS	Todas descritas no início da bula

Bula Profissional de Saúde

Histórico de Alteração da Bula