

# Mirabrol 25/50

Mirabegrón 25/50 mg



Baliarda

Industria Argentina  
Expendio bajo receta

**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada**

## FORMULA

### Mirabrol 25:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: mirabegrón 25,0 mg. Excipientes: fosfato tricálcico, hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, butilhidroxitolueno, óxido férrico amarillo (Cl 77492), c.s.p. 1 comprimido.

### Mirabrol 50:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene: mirabegrón 50,0 mg. Excipientes: fosfato tricálcico, hidroxipropilcelulosa, óxido de polietileno, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, polietilenglicol 6000, propilenglicol, talco, dióxido de titanio, butilhidroxitolueno, óxido férrico amarillo (Cl 77492), óxido férrico rojo (Cl 77491), c.s.p. 1 comprimido.

## ACCION TERAPEUTICA

Antiespasmódico urinario. (Código ATC: G04BD12).

## INDICACIONES

Tratamiento de los síntomas de urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia, asociados al síndrome de Vejiga Hiperactiva, en pacientes adultos, como monoterapia o en combinación con solifenacina succinato.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

### Mecanismo de acción:

Mirabegrón es un agonista del receptor adrenérgico  $\beta_3$ . Durante la fase de almacenamiento de la vejiga urinaria, mirabegrón activa los receptores  $\beta_3$ , relajando el músculo liso detrusor de la vejiga y provocando un aumento en la capacidad de llenado de la misma. Si bien, mirabegrón mostró muy baja actividad intrínseca por los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$ , en estudios en humanos se ha demostrado que la estimulación del receptor  $\beta_1$  ocurre a una dosis de 200 mg de mirabegrón.

### FARMACOCINETICA:

**Absorción:** luego de la administración oral, mirabegrón se absorbe rápidamente. La  $C_{max}$  se alcanza luego de 3 a 4 horas de la toma. La biodisponibilidad absoluta aumenta con la dosis, a razón de 29% y 35% para dosis de 25 mg y 50 mg, respectivamente. La  $C_{max}$  y el ABC aumentan proporcional-

mente con la dosis en todo el intervalo de dosis. La concentración en el estado estacionario se alcanza dentro de los 7 días posteriores al inicio del tratamiento.

La dosis de mirabegrón puede administrarse con o sin alimentos. **Distribución:** mirabegrón se distribuye ampliamente en el organismo, el volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 1670 litros. La unión a proteínas plasmáticas es del 71% aproximadamente y tiene una afinidad moderada por la albúmina y la  $\alpha$ 1-glicoproteína ácida.

Mirabegrón se distribuye en los eritrocitos. *In vitro*, la concentración de  $^{14}C$ -mirabegrón en eritrocitos es aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.

**Metabolismo:** mirabegrón se metaboliza a través de múltiples vías que implican dealquilación, oxidación, glucuronidación directa e hidrólisis de amidas. Luego de la administración de una dosis única de  $^{14}C$ -mirabegrón, el principal componente en circulación es mirabegrón. Los principales metabolitos, farmacológicamente inactivos, son productos de la glucuronidación.

Estudios *in vitro* indicaron que mirabegrón, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe la actividad de las enzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1, como así tampoco induce a CYP1A2 ni a CYP3A.

Estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado la implicancia de CYP3A4 y CYP2D6, de la butirilcolinesterasa, la UGT y, posiblemente la alcohol deshidrogenasa en el metabolismo de mirabegrón.

**Eliminación:** luego de una administración intravenosa, el clearance total es de 57 litros/hora aproximadamente. La semivida de eliminación terminal es de 50 horas aproximadamente. El clearance renal es de 13 litros/hora aproximadamente, que se corresponde con el 25% del clearance total.

La excreción de mirabegrón inalterado en orina es dosis-dependiente y oscila en un 6,0% y un 12,25% aproximadamente tras una dosis diaria de 25 mg y de 100 mg, respectivamente.

Luego de la administración de una dosis oral de 160 mg de  $^{14}C$ -mirabegrón, en voluntarios sanos, el 55% se recupera en la orina y el 34% en las heces. Un 25% aproximadamente de la droga inalterada es recuperada en la orina y un 0% en las heces. **Poblaciones especiales:**

**Pacientes de edad avanzada:** luego de dosis múltiples de mirabegrón en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años), la  $C_{max}$  y el ABC fue similar al observado en adultos jóvenes.

**Pacientes pediátricos:** la farmacocinética de mirabegrón en esta población no ha sido evaluada.

**Insuficiencia renal:** luego de la administración de una dosis única de 100 mg de mirabegrón en pacientes con insuficiencia renal leve, se vieron aumentados la  $C_{max}$  y el ABC en un 6% y un 31%, respectivamente, con respecto a voluntarios con una función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal moderada, los valores de  $C_{max}$  y ABC fueron 23% y 66%, respectivamente, más altos. En pacientes con insuficiencia renal grave, los valores de  $C_{max}$  y ABC fueron 92% y 118%, respectivamente, más altos. En pacientes con enfermedad renal en fase terminal (o pacientes que requieren hemodiálisis), mirabegrón no ha sido estudiado.

**Insuficiencia hepática:** luego de la administración de una única dosis de 100 mg de mirabegrón en pacientes con insuficiencia hepática leve, se vieron aumentados la  $C_{max}$  y el ABC en un 9% y un 19%, respectivamente, con respecto a voluntarios con una función hepática normal. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, los valores de  $C_{max}$  y ABC fueron 175% y 65%, respectivamente, más altos. En pacientes con insuficiencia hepática grave, mirabegrón no ha sido estudiado.

## POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada)

### Monoterapia:

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de mirabegrón, una vez al día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse a 50 mg, una vez al día, luego de 4 a 8 semanas de tratamiento.

**Terapia combinada con solifenacina succinato:** la dosis inicial recomendada para el tratamiento combinado es de 25 mg de mirabegrón y 5 mg de solifenacina succinato, una vez al día. En función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente, la dosis podrá incrementarse a 50 mg de mirabegrón, una vez al día, luego de 4 a 8 semanas de tratamiento.

### Poblaciones especiales:

**Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal leve se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 25 mg/día y no superar la dosis de 50 mg/día. En pacientes con insuficiencia renal moderada se recomienda no superar la dosis de 25 mg/día. **Insuficiencia hepática:** en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 25 mg/día y no superar la dosis de 50 mg/día. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) se recomienda no superar la dosis de 25 mg/día.

**Pacientes con enfermedad renal en fase terminal (o pacientes que requieren hemodiálisis) o con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C):** el uso de mirabegrón no está recomendado.

**Dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia o presencia de inhibidores potentes de CYP3A:**

		Inhibidor potente de CYP3A	
		Sin inhibidor	Con inhibidor
Insuficiencia renal	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	50 mg	25 mg
	Severa	25 mg	No recomendado
Insuficiencia hepática	Leve	50 mg	25 mg
	Moderada	25 mg	No recomendado

### Modo de administración:

El producto puede ser administrado con o fuera de las comidas. Los comprimidos deben ingerirse enteros sin masticar, partir o triturar.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a mirabegrón o a cualquiera de los componentes del producto. Hipertensión severa no controlada.

## ADVERTENCIAS

**Aumento de la tensión arterial:** mirabegrón puede aumentar la tensión arterial. En consecuencia, en pacientes con hipertensión, la tensión arterial se debe medir al comienzo del tratamiento y luego periódicamente.

**Angioedema:** se han reportado casos de angioedema en cara, labios, lengua y/o laringe asociados al tratamiento con mirabegrón. En algunos casos, el angioedema se ha producido horas después de la primera dosis.

El angioedema asociado con la inflamación de la vía aérea superior puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, si se produce afectación de la lengua, hipofaringe o laringe, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con mirabegrón e iniciar medidas apropiadas para asegurar una vía aérea permeable.

**Pacientes tratados con drogas metabolizadas por CYP2D6:** mirabegrón es un inhibidor moderado de CYP2D6, por lo tanto, las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP2D6 (como metoprolol y desipramina), aumentan cuando se administran concomitantemente con mirabegrón.

Las drogas metabolizadas por la isoenzima CYP2D6 y de índice terapéutico estrecho, como tioridazina, antiarrítmicos tipo 1C (como flecaína y propafenona), antidepressivos tricíclicos (como imipramina) cuando se las administra concomitantemente con mirabegrón deben ser monitoreadas y pueden requerir un ajuste de dosis.

## PRECAUCIONES

**Pacientes con prolongación del intervalo QT congénita o adquirida:** en estudios clínicos, a dosis terapéuticas, no se han reportado casos de prolongación del QT, clínicamente relevantes. Sin embargo, la experiencia es limitada en pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes bajo tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QT. Por lo tanto, mirabegrón se debe administrar con precaución en estos pacientes.

**Pacientes con obstrucción en la salida de la vejiga o pacientes bajo tratamiento con medicamentos antimuscarínicos para Vejiga Hiperactiva:** en la experiencia de postcomercialización se han reportado casos de retención urinaria en pacientes con obstrucción en la salida de la vejiga o en pacientes bajo tratamiento con medicamentos antimuscarínicos para Vejiga Hiperactiva, que fueron tratados con mirabegrón. Por lo tanto, en estos pacientes, se debe administrar mirabegrón con precaución.

### Poblaciones especiales:

**Insuficiencia renal:** no se han realizado estudios en pacientes con enfermedad renal terminal (o que requieran hemodiálisis). Por lo tanto, no se recomienda el uso de mirabegrón en estos pacientes. En pacientes con insuficiencia renal severa los datos son limitados. No se recomienda el uso de mirabegrón en pacientes con insuficiencia renal severa que reciben de forma concomitante inhibidores fuertes de CYP3A.

**Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática severa. Por lo tanto, no se recomienda el uso de mirabegrón en estos pacientes. De la misma manera,

mirabegrón no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada que reciben concomitantemente inhibidores fuertes de CYP3A.

**Embarazo:** no habiendo estudios adecuados y bien controlados en embarazadas, mirabegrón debe ser administrado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos. Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad de mirabegrón para la reproducción.

**Lactancia:** mirabegrón se excreta en la leche de roedores durante la lactancia. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana. En consecuencia, se desaconseja su empleo en madres que amamantan. Si el médico considera necesario el uso de la droga, se suspenderá la lactancia.

**Interacciones medicamentosas:**

**Estudios in vitro:**

**Efectos de otras drogas sobre mirabegrón:** los agentes hipoglucemiantes de la familia de las sulfonilureas como glibenclámina (sustratos de CYP3A4), gliclazida (sustrato de CYP2C9 y CYP3A4) y tolbutamida (sustrato de CYP2C9), no afectaron el metabolismo de mirabegrón.

**Efectos de mirabegrón sobre otras drogas:** mirabegrón a altas concentraciones, inhibe las drogas transportadas por la glicoproteína P (gp-P). Mirabegrón no afecta el metabolismo de glibenclámina o tolbutamida.

**Estudios in vivo:**

**Polimorfismo CYP2D6:** el polimorfismo de CYP2D6 tiene un bajo impacto sobre la concentración plasmática de mirabegrón. No se prevé una interacción entre mirabegrón y un inhibidor de CYP2D6. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se lo administra con inhibidores de CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6.

**Efecto de los inhibidores enzimáticos:** se observó un incremento del 45% y 80% de la  $C_{max}$  y del ABC de mirabegrón, respectivamente, cuando se lo administró conjuntamente con ketoconazol (potente inhibidor de CYP3A4).

**Efectos de los inductores enzimáticos:** los inductores de CYP3A o de la gp-P disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegrón. No se requiere un ajuste en la dosis de mirabegrón cuando se administra con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores de CYP3A o gp-P.

**Efecto de mirabegrón sobre drogas metabolizadas por CYP2D6:** véase ADVERTENCIAS.

**Digoxina:** mirabegrón es un inhibidor débil de la gp-P y digoxina es sustrato de la gp-P. Se ha observado que cuando se administra mirabegrón conjuntamente con digoxina, la  $C_{max}$  y el ABC de digoxina aumentan un 29% y 27%, respectivamente. En consecuencia, en los pacientes que inician un tratamiento conjunto de mirabegrón y digoxina, se debe considerar iniciar con una dosis más baja de digoxina.

Se ha observado que la administración conjunta de 0,25 mg de digoxina con una combinación de 50 mg de mirabegrón + 5 mg de solifenacina produce un incremento en la  $C_{max}$  y en el ABC de aproximadamente 14% y 10%, respectivamente. Por lo tanto,

se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de digoxina y, en caso de ser necesario, realizar un ajuste de dosis.

**Warfarina:** se ha observado que cuando se administran dosis múltiples de mirabegrón (100 mg) con una dosis única de 25 mg de warfarina, la  $C_{max}$  y el ABC de S y R-warfarina aumentan un 4% y 9%, respectivamente. Sin embargo, mirabegrón no tuvo efecto sobre los parámetros farmacodinámicos de warfarina (RIN o el tiempo de prothrombina).

**Otras:** no se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra mirabegrón de forma concomitante con dosis terapéuticas de solifenacina, tamsulosina, metformina o un anticonceptivo oral combinado que contenga etinilestradiol y levonorgestrel. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis.

## REACCIONES ADVERSAS

**Reacciones adversas reportadas con el tratamiento con mirabegrón en monoterapia:**

En estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas de duración, en pacientes con Vejiga Hiperactiva, tratados sólo con mirabegrón, las reacciones adversas más frecuentes (0,2%) asociadas con la discontinuación del tratamiento fueron: náuseas, cefalea, hipertensión, diarrea, constipación, mareo y taquicardia. Las reacciones adversas serias reportadas fueron: fibrilación auricular (0,2%) y cáncer de próstata (0,1%).

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en asociación con el uso de mirabegrón, con una frecuencia  $\geq 2\%$  y superior a placebo fueron: hipertensión, nasofaringitis, infecciones del tracto urinario, cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior.

Otras reacciones adversas reportadas, con una frecuencia  $\geq 1\%$  y superior a placebo fueron: constipación, artralgia, diarrea, taquicardia, dolor abdominal, fatiga.

Otras reacciones adversas reportadas con una frecuencia  $< 1\%$  fueron:

**Cardíacas:** palpitaciones, aumento de la presión arterial.

**Gastrointestinales:** dispepsia, gastritis, distensión abdominal.

**Renales y urinarias:** nefrolitiasis, dolor en la vejiga.

**Genitales:** prurito vulvovaginal, infección vaginal.

**Dermatológicas:** urticaria, vasculitis leucocitoclástica, exantema, prurito, púrpura, edema de labios.

**Respiratorias:** sinusitis, rinitis

**Oculares:** glaucoma.

**Laboratorio:** aumento de GGT, aumento de AST y ALT, aumento de HDL.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en estudios clínicos de más de 52 semanas de duración en asociación con el uso de mirabegrón (50 mg, una vez al día), con una frecuencia  $\geq 2\%$  y superior a placebo fueron: hipertensión, cefalea, infección del tracto urinario, nasofaringitis, dolor de espalda, constipación, boca seca, mareo, sinusitis, gripe, artralgia, cistitis. En un estudio clínico con control activo de 1 año de duración, en pacientes con Vejiga Hiperactiva, tratados con 50 mg/día de mirabegrón, las reacciones adversas más frecuentes asociadas con

la discontinuación del tratamiento fueron: constipación (0,9%), cefalea (0,6%), mareo (0,5%), hipertensión (0,5%), sequedad ocular (0,4%), náuseas (0,4%), visión borrosa (0,4%), infecciones en el tracto urinario (0,4%).

Las reacciones adversas serias reportadas por al menos 2 pacientes fueron: accidente cerebrovascular (0,4%) y osteoartritis (0,2%). Las reacciones adversas serias reportadas por al menos 2 pacientes tratados con 100 mg/día de mirabegrón durante 1 año, fueron: neoplasias (incluyendo cáncer de mama, neoplasma maligno de pulmón y cáncer de próstata).

**Reacciones adversas reportadas con el tratamiento combinado de mirabegrón y solifenacina succinato:**

En estudios clínicos controlados con placebo y con tratamiento activo (mirabegrón o solifenacina como monodrogas) de 12 semanas de duración, en pacientes con Vejiga Hiperactiva, tratados con 25 - 50 mg de mirabegrón y 5 mg de solifenacina, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 0,2\%$ ) asociadas con la discontinuación del tratamiento fueron: sequedad bucal y retención urinaria.

Las reacciones adversas reportadas, con una frecuencia  $\geq 1\%$  y superior a placebo y tratamiento activo fueron: sequedad bucal, infección del tracto urinario, constipación, taquicardia, dispepsia, mareo, visión borrosa, artralgia.

Las reacciones adversas reportadas, con una frecuencia  $\geq 2\%$  y superior a placebo y tratamiento activo fueron: sequedad bucal, infección del tracto urinario, constipación, taquicardia.

En un estudio de hasta 52 semanas en pacientes tratados con 50 mg de mirabegrón y 5 mg de solifenacina se reportaron reacciones adversas serias en por lo menos 1 paciente, estas fueron: neoplasias, incluyendo carcinoma de células basales, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de células escamosas. No se ha establecido una relación causal entre las neoplasias y el tratamiento mirabegrón + solifenacina.

**Reportes postcomercialización:** debido a que estas reacciones adversas son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia o establecer la relación causal con la exposición a la droga:

**Cardíacas:** fibrilación auricular.

**Gastrointestinales:** náuseas, estreñimiento, diarrea.

**Neurológicas:** mareo, dolor de cabeza.

**Psiquiátricas:** confusión, alucinaciones, insomnio, ansiedad.

**Dermatológicas:** angioedema en cara, labios, lengua y/o laringe o sin síntomas respiratorios (véase ADVERTENCIAS).

**Renales:** retención urinaria.

## SOBREDOSIFICACION

En estudios realizados a voluntarios sanos, que recibían dosis únicas de hasta 400 mg de mirabegrón, las reacciones adversas reportadas fueron: palpitaciones (1 de 6 sujetos) y aumento de la frecuencia del pulso superior a 100 latidos/minuto (3 de 6 sujetos). Cuando se administraron a voluntarios sanos dosis múltiples de hasta 300 mg/día de mirabegrón durante 10 días, se evidenciaron aumentos en la frecuencia del pulso y la presión arterial sistólica.

El tratamiento para la sobredosis debe ser sintomático y de apoyo. En caso de sobredosis, se recomienda controlar la frecuencia del pulso, la presión arterial y monitorear con ECG.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos de:  
**Hospital Posadas**  
(011) 4654-6648 / 4658-7777  
**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez**  
(011) 4962-2247 / 6666

Mirabrol se encuentra sujeto a un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) aprobado por la ANMAT.

## PRESENTACION

**Mirabrol 25:**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

 Comprimidos recubiertos oblongos de color amarillo.

**Mirabrol 50:**

Envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

 Comprimidos recubiertos oblongos de color naranja.

## CONSERVACION

Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.991

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Todo tratamiento exige un control periódico, debiendo consultarse al médico ante la menor duda o reacción adversa del medicamento. Siguiendo los criterios de la OMS se aconseja no administrar medicamentos durante el primer trimestre del embarazo y aún durante todo el transcurso del mismo, excepto cuando sean indicados por el médico. Todo medicamento debe mantenerse fuera del alcance de los niños.



Ultima revisión: Agosto 2022

 **Baliarda S.A.**  
Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

7000239