



Síndrome da Bexiga Hiperativa

Processo de tomada de decisão terapêutica e a estratégia em relação ao custo eficácia de cada fármaco

**Acesse o QR Code abaixo e confira o podcast
com o resumo do material!**



Dr. Ricardo Luís Vita Nunes
(CRM: 94052-SP)

Médico assistente da Divisão de Clínica Urológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), ligado ao setor de Urologia Feminina, Uroneurologia, Disfunções Miccionais e Urodinâmica; médico assistente dos Grupos de Próstata e de Disfunções Miccionais do Centro de Referência do Homem do Hospital Brigadeiro; chefe do setor de Urodinâmica do Centro Especializado em Urologia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz e do Hospital Moriah; chefe do Departamento de Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), biênios 2016–2017, 2018–2019 e 2020–2021



Síndrome da Bexiga Hiperativa

Processo de tomada de decisão terapêutica e a estratégia em relação ao custo eficácia de cada fármaco

A Síndrome da Bexiga Hiperativa (SBH) é uma síndrome clínica, caracterizada por um conjunto de sintomas do trato urinário inferior (STUI), sem necessariamente haver um substrato anatômico identificável. A definição da Sociedade Internacional de Continência (ICS) é de que a SBH é caracterizada pela “presença de urgência urinária com ou sem incontinência de urgência, geralmente acompanhada de aumento da frequência miccional diurna e notúria, na ausência de infecção ou qualquer patologia óbvia comprovada”¹⁻³. A prevalência da SBH é alta em todas as populações estudadas, manifestando-se em cerca de 25% da população brasileira acima de 40 anos, conforme estudo epidemiológico realizado em cinco capitais representando cada região nacional⁴, além do fato dessa prevalência aumentar com o envelhecimento⁴⁻⁶.

A SBH deve ser encarada como uma doença crônica, e que, pela característica potencialmente limitante dos STUI no dia a dia do indivíduo, promove importante impacto na qualidade de vida, nos aspectos social, físico, psicológico, doméstico, ocupacional e, até, sexual do mesmo⁷⁻⁹. Além disso, devido ao caráter crônico da doença, o custo de seu tratamento

e seus potenciais eventos adversos geram um grande impacto econômico para o indivíduo e para a sociedade, com altíssimos custos diretos e indiretos¹⁰. Há, ainda, as comorbidades relacionadas à SBH; as mais frequentes são a depressão, a infecção do trato urinário e o *rash* cutâneo, o que acarreta, devido a mais desgaste físico e psicológico, necessidade de visita a um médico especialista e de tratamento específico, com maior custo agregado^{11,12}.

O tratamento da SBH é composto por modalidades que variam de menos para mais invasivas, e são, na medida do possível, realizadas de forma escalonada, à exceção de situações específicas. As terapias de primeira linha compreendem as modificações comportamentais e a reabilitação do assoalho pélvico e do trato urinário inferior. A terapia de segunda linha consiste no tratamento farmacológico, que será detalhado a seguir. As terapias de terceira linha entram na categoria de minimamente invasivas, como as eletroestimulações (estimulação percutânea do nervo tibial posterior e neuromodulação sacral) e a injeção intradetrusora de toxina botulínica. Por fim, temos as terapias de quarta e última linha, compostas de derivações urinárias ou cistoplastias, relegadas a casos extremos¹³.



Os beta-3 agonistas agem sobre o sistema simpático, estimulando os receptores beta-3 adrenérgicos e promovendo maior relaxamento do músculo detrusor

O tratamento farmacológico pode ser realizado com base em duas classes de medicamentos: os antimuscarínicos e os agonistas dos receptores beta-3 adrenérgicos, em caráter de monoterapia¹³. Enquanto os antimuscarínicos agem sobre o sistema parassimpático por meio de bloqueio dos receptores muscarínicos à ação da acetilcolina, com consequente inibição da contração da musculatura detrusora, os beta-3 agonistas agem sobre o sistema simpático, estimulando os receptores beta-3 adrenérgicos e promovendo maior relaxamento do músculo detrusor. Apesar dos mecanismos de ação diferentes, ou mesmo da seletividade dentro de uma classe, não há evidência científica de diferença na eficácia entre ambas as classes. Tanto em relação à quantificação objetiva de sintomas quanto ao impacto subjetivo de percepção de qualidade de vida relacionada à saúde, todas as opções estudadas possuem eficácia estatisticamente semelhante^{14,15}. Entretanto, por esses mesmos critérios que diferenciam as medicações das classes abordadas, existe uma notável diferença nos eventos adversos (EAs) decorrentes de cada uma. Nesse aspecto, o que se observa é que a ocorrência dos EAs pode colocar em risco a segurança da medicação, limitar a adesão e a persistência ao tratamento e/ou aumentar seu custo agregado. Essa situação tem uma importância ímpar, visto que implica diretamente no resultado que o tratamento escolhido vai obter em longo prazo, novamente considerando o caráter crônico da doença. Os antimuscarínicos apresentam, em maior ou menor intensidade, na dependência da seletividade aos receptores muscarínicos M_3 , EAs prevalentes, especialmente em relação a mucosas secas, como boca seca, visão turva e obstipação intestinal. Além disso, dependendo de seu peso molecular, podem ultrapassar a barreira hematoencefálica em maior ou menor grau, acarretando alterações do sistema nervoso central, como déficits cognitivos, tontura e sonolência, notadamente mais acentuadas em idosos,

fragilizados ou em indivíduos que já possuam alguma alteração cognitiva prévia¹⁴⁻¹⁶. Outra preocupação é em relação à carga anticolinérgica cumulativa ao longo da vida, pois pode acarretar necessidade de auxílio médico e de emergência em maior escala que em pacientes sem a mesma¹⁷ – os antimuscarínicos são considerados escore 3 na Escala Brasileira de Atividade Anticolinérgica¹⁸. Por outro lado, esses EAs não acontecem com o uso dos beta-3 agonistas, o que pode proporcionar melhor adesão e persistência no tratamento, assim como segurança para uso em pacientes nos quais a função cognitiva é uma preocupação real¹⁴⁻¹⁶. Os principais EAs relacionados aos beta-3 agonistas são a cefaleia e a hipertensão arterial; entretanto, a prevalência destes é próxima à do placebo. Nenhum beta-3 agonista possui carga anticolinérgica¹⁸.

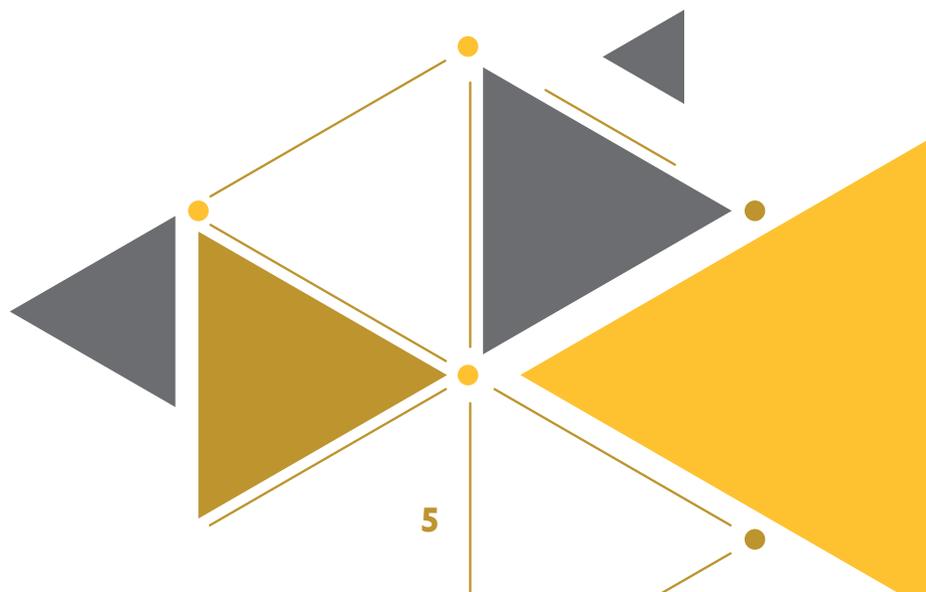
O processo de tomada de decisão terapêutica precisa levar em conta tais aspectos técnicos, de eficácia e segurança. Mas além disso, deve contemplar em sua estratégia a relação de custo e eficácia de cada fármaco, na qual considera-se, além do custo do produto na ponta de venda para o consumidor, seja individual ou institucional, todo o custo agregado que, por fim, deve equalizar-se ao benefício adquirido. Assim, pode-se recorrer a um estudo de farmacoeconomia, no qual se determina a viabilidade de um produto em comparação a outro(s), com base em uma análise de custo-efetividade¹⁹. Para a SBH, deve-se considerar para fim de caracterização do custo agregado, além do custo do produto, todos os gastos diretos e indiretos decorrentes do tratamento dos sintomas, como uso de absorventes ou fraldas, do tratamento de efeitos colaterais, incluindo visitas médicas, medicamentos ou qualquer outra necessidade, das horas de trabalho perdidas, dos transtornos e comorbidades ocasionados pela doença (como quedas e fraturas), da descontinuação do tratamento e qualquer outro recurso relacionado com a SBH

ou seu tratamento. Em nosso país, a realização de um estudo de farmacoeconomia para uma tecnologia ou medicamento representa um grande desafio, uma vez que temos, em primeiro lugar, um sistema público e outro suplementar com um enorme abismo entre eles, e, em complemento, uma diversidade socioeconômica imensa entre as regiões nacionais^{20,21}.

Foi realizado um estudo de farmacoeconomia nacional²² a fim de analisar a relação de custo-efetividade da mirabegrona, um beta-3 agonista, em comparação com todos os antimuscarínicos comercializados no país (oxibutinina, tolterodina, darifenacina e solifenacina, em suas devidas apresentações). A partir do desenvolvimento de um modelo para tal análise – o modelo de Markov, no qual foram consideradas as variáveis de epidemiologia, uso de recursos e custos, persistência/descontinuidade do tratamento, eficácia e transição entre níveis de gravidade da doença, comorbidades relacionadas, eventos adversos e carga anticolinérgica –, simulou-se, por meio de uma coorte hipotética, o manejo terapêutico e o curso natural da doença, bem como as complicações relativas ao tratamento e seu impacto em custos e desfechos mensalmente, ao longo de um ano^{4,23}. Concluiu-se que, para o horizonte de um ano de tratamento, tanto na perspectiva do sistema de saúde público quanto suplementar, a mirabegrona é dominante em relação à

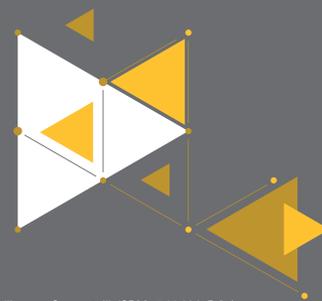
tolterodina e custo-efetiva quanto aos demais comparadores antimuscarínicos. Isso significa que, em relação à tolterodina, a mirabegrona proporciona economia de recursos e maior ganho em termos de eficácia; e em relação aos demais comparadores, a mirabegrona obteve melhor desfecho clínico (melhora dos níveis de gravidade de incontinência e de frequência urinária, maior persistência, menos comorbidades relacionadas, ausência de carga anticolinérgica e menor uso de absorventes), mas com maior custo; contudo, o custo incremental fica abaixo do limiar de disposição a pagar definido pela Organização Mundial da Saúde de um PIB *per capita*. Esses achados corroboram grande parte dos estudos internacionais semelhantes, e talvez até tenham subestimado alguma dominância da mirabegrona sobre outro comparador devido ao horizonte de tempo limitado a apenas um ano²⁴⁻²⁶. Alguns descritores não avaliados poderiam incrementar tais resultados, como o custo do manejo dos EAs e a perda de produtividade e absenteísmo no trabalho. Mesmo ponderando as limitações em obter dados nacionais e uniformizá-los, foi possível concluir que a mirabegrona pode ser considerada a melhor opção para o tratamento de SBH com potencial de redução de custos ao longo do tempo, nas perspectivas tanto do sistema público quanto do suplementar²².

Foi possível concluir que a mirabegrona pode ser considerada a melhor opção para o tratamento de SBH com potencial de redução de custos ao longo do tempo



REFERÊNCIAS

1. Rahnema'i S. Overactive Bladder [Internet]. Acessado em: 31 mai 2020. Disponível em: <<https://www.ics.org/committees/standardisation/terminologydiscussions/overactivebladder>>.
2. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
3. Drake MJ. Do we need a new definition of the overactive bladder syndrome? *ICI-RS 2013. Neurourol Urodyn* 2014;33(5):622-4.
4. Soler R, Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(4):1356-64.
5. Milsom I, Stewart W, Thüroff J. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manag Care*. 2000;6(11 Suppl):S565-73.
6. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol*. 2003;20(6):327-336.
7. Soler R, Averbeck MA, Koyama MAH, Gomes CM. Impact of LUTS on treatment-related behaviors and quality of life: a population-based study in Brazil. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(6):1579-87.
8. Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M, Soler R. Association among lower urinary tract symptoms, erectile function, and sexual satisfaction: results from the Brazil LUTS study. *Sex Med*. 2020;8(1):45-56.
9. Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M, Soler R. Impact of OAB symptoms on work, quality of life and treatment-seeking behavior in Brazil. *Curr Med Res Opin*. 2020;1.
10. Powell LC, Szabo SM, Walker D, Gooch K. The economic burden of overactive bladder in the United States: a systematic literature review. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(4):1241-9.
11. Arlandis-Guzman S, Errando-Smet C, Trocio J, Arumi D, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of antimuscarinics in the treatment of patients with overactive bladder in Spain: a decision-tree model. *BMC Urol*. 2011;11:9.
12. Irwin D, Milsom I, Reilly K et al. Men and women with overactive bladder symptoms report higher prevalence of depression and lower quality of life: results from the EPIC study. *Neurourol Urodynamics*. 2006;25(6).
13. Gravas S, Cornu JN, Gacci M et al. Management of non-neurogenic male LUTS [Internet]. Acessado em: 31 mai 2020.. Disponível em: <<https://uroweb.org/guideline/treatment-of-non-neurogenic-male-luts/#9>>.
14. Deeks ED. Mirabegron: a review in Overactive Bladder Syndrome. *Drugs*. 2018;78(8):833-44.
15. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R et al. Efficacy and tolerability of mirabegron compared with antimuscarinic monotherapy or combination therapies for overactive bladder: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;74(3):324-33.
16. Sacomani CAR, de Almeida FG, Silvinato A, Bernardo WM. Overactive bladder – pharmacological treatment. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(4):487-92.
17. Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P et al. Association of anticholinergic burden with cognitive impairment and health care utilization among a diverse ambulatory older adult population. *Pharmacotherapy*. 2016;36(11):1123-31.
18. Nery RT, Reis AMM. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. *Einstein (São Paulo)*. 2019;17(2):1-6.
19. Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(4).
20. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778-97.
21. Pietrobon L, Prado ML, Caetano JC. Saúde suplementar no Brasil: o papel da Agência Nacional de Saúde Suplementar na regulação do setor. *Physis*. 2008;18(4):767-83.
22. Gomes C, Vita R, Cintra C, Gonçalves S, Soler R. Custo-efetividade de mirabegron no tratamento de primeira escolha da síndrome da bexiga hiperativa: uma análise sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2020;12(1):56-65.
23. Khullar V, Amarengo G, Angulo JC et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013;63(2):283-95.
24. Nazir J, Maman K, Neine ME et al. Cost-effectiveness of mirabegron compared with antimuscarinic agents for the treatment of adults with overactive bladder in the United Kingdom. *Value Health*. 2015;18(6):783-90.
25. Parise H, Espinosa R, Dea K et al. Cost effectiveness of mirabegron compared with antimuscarinic agents for the treatment of adults with overactive bladder in Colombia. *Pharmacoeconom Open*. 2020;4(1):79-90.
26. Wielage RC, Perk S, Campbell NL et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: cost-effectiveness from US commercial health-plan and Medicare Advantage perspectives. *J Med Econ*. 2016;19(12):1135-43.



DOC RJ Estrada do Bananal, 56 - Freguesia/Jacarepaguá - CEP: 22745-012 - (21) 2425-8878
CONTENT SP Av. Santa Catarina, 1.521 - Sala 308 - Vila Mascote - CEP: 04378-300 - (11) 2539-8878
USA 4929 Corto Drive - Orlando - FL - 32837 - 1 (321) 746-4046
www.universodoc.com.br | atendimento@doccontent.com.br

CEO: Renato Gregório | Gerente geral: Sâmia Nascimento | Gerente editorial: Thais Novais (MTB: 35.650/RJ) | Coordenadora de conteúdo: Julia Lins | Coordenador médico: Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ) | Coordenadora de Pró-DOC: Alice Selles | Revisora: Paloma Sousa | Designers gráficos: Douglas Almeida e Monica Mendes | Gerentes de relacionamento: Fabiana Costa, Karina Magalhães, Selma Brandespim e Thiago Garcia | Assistentes comerciais: Heryka Nascimento e Jessica Oliveira | Produção gráfica: Viviane Telles

Copyright© 2020 by DOC Content. Todas as marcas contidas nesta publicação, desenvolvida exclusivamente pela DOC Content para o laboratório Astellas, bem como os direitos autorais incidentes, são reservados e protegidos pelas leis 9.279/96 e 9.610/98. É proibida a reprodução total ou parcial, por quaisquer meios, sem autorização prévia, por escrito, da DOC Content. Publicação destinada à classe médica. O conteúdo deste material é de responsabilidade de seu autor, não refletindo necessariamente a opinião da Astellas.

Mini-17D048-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 uso por crianças ou adolescentes. 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 ≥ 100mmHg). 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 usam 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_{max} 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_{max} 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_{max} 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/1,73m². 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. **Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. 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. DoC - Documentação Científica: docbr@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.

DIVERSOS PERFIS DE PACIENTES¹ SE ENCAIXAM AO ÚNICO B-3 AGONISTA² DISPONÍVEL PARA BEXIGA HIPERATIVA.



 **Myrbetric™**
mirabegrona

-  **1ª linha de tratamento medicamentoso³**
-  **β-3 agonista²**
-  **Maior persistência e adesão ao tratamento⁴**
-  **Não provoca boca seca e constipação⁵**
-  **Não altera a função cognitiva (pacientes ≥ 65 anos)^{6,7}**

 **astellas**