

# MIRABEGRÓN

## Vejiga hiperactiva

### PUNTOS CLAVE

- El mirabegrón es el primer medicamento de un grupo denominado agonistas del receptor beta 3 adrenérgico, que está indicado (a dosis de 50 mg/día) para el tratamiento sintomático de adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

- El tratamiento inicial para todos los pacientes con incontinencia urinaria incluye cambios en el estilo de vida y tratamiento conductual. El tratamiento de segunda línea es el uso de fármacos anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina, fesoterodina, etc.) y no se han realizado ensayos clínicos comparativos de mirabegrón frente a ningún anticolinérgico.

- La eficacia de mirabegrón se basa en 3 estudios controlados frente a placebo de 12 semanas de duración, en los que las variables primarias de eficacia fueron el número medio de episodios de incontinencia y el número de micciones, ambos durante 24 horas. El mirabegrón mostró diferencias significativas frente a placebo, aunque fueron de escasa relevancia clínica. Uno de los ensayos incluía un brazo con tolterodina como control activo, cuyo diseño no permite comparación directa. No obstante, las diferencias entre tolterodina y placebo no fueron estadísticamente significativas.

- Las reacciones adversas de mirabegrón son leves o moderadas, induciendo menos sequedad de boca que los anticolinérgicos, aunque puede inducir infecciones urinarias, taquicardia y fibrilación auricular, por lo que se aconseja vigilar la seguridad cardiovascular en ancianos. En algunos estadios de insuficiencia renal o hepática es preciso disminuir la dosis a la mitad, aunque actualmente no existe ninguna presentación de 25 mg de mirabegrón, y el comprimido de 50 mg no puede fraccionarse.

- Se concluye que **mirabegrón no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, ya que su efecto terapéutico es considerado clínicamente irrelevante y los riesgos cardíacos y de infecciones urinarias ligados a su uso sólo permiten considerarlo como alternativa a los anticolinérgicos cuando éstos estén contraindicados, sean ineficaces o presenten efectos adversos inaceptables.



**NO SUPONE UN  
AVANCE  
TERAPÉUTICO**

### FECHA DE EVALUACIÓN

Septiembre de 2014

### NUEVO PRINCIPIO ACTIVO

### MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIOS/S):

▼ Betmiga® (Astellas Pharma S.A.)

### PRESENTACIÓN/ES

Comprimidos de liberación prolongada de 50 mg

### FECHA DE AUTORIZACIÓN (PROCEDIMIENTO)

Febrero de 2013 (centralizado)

### FECHA DE COMERCIALIZACIÓN

Abril de 2014

### CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica

### GRUPO TERAPÉUTICO

G04BD – Antiespasmódicos urinarios



Importante  
mejora  
terapéutica



Modesta  
mejora  
terapéutica



Aporta en  
situaciones  
concretas



No supone  
un avance  
terapéutico



No valorable:  
información  
insuficiente

## KEY POINTS

- Mirabegron is the first from a group of drugs called agonists for human beta 3-adrenoceptor, indicated (at a dose of 50 mg daily) for the symptomatic treatment of adult patients with overactive bladder.
- First-line treatment for all patients with urinary incontinence involves lifestyle interventions and behavioural therapy. Second-line treatment implies the use of anticholinergic agents (oxybutynin, tolterodine, fesoterodine, etc.), although no clinical trials comparing mirabegron against any anticholinergic agent have been conducted.
- The efficacy of mirabegron is based on 3 placebo-controlled studies of 12-week treatment duration, having the mean number of incontinence episodes per 24 hours and the mean number of micturition per 24 hours as co-primary efficacy endpoints. Mirabegron showed significant differences versus placebo but of a limited clinical relevance. One of these trials included an active-controlled tolterodine comparator arm permitting no direct comparisons. Nevertheless, differences between tolterodine and placebo were not statistically significant.
- The severity of the adverse events most frequently reported for mirabegron was mild or moderate. Mirabegron leads to lower incidence of dry mouth than anticholinergics but may induce urinary infections, tachycardia and atrial fibrillation and, therefore, pharmacovigilance is recommended to further explore the cardiovascular safety particularly in the elderly. In some stages of renal and hepatic impairment a dose reduction from 50 mg to 25 mg is necessary although there are currently no mirabegron 25 mg tablets available and the 50 mg tablet cannot be split safely.
- In the light of the above, we conclude that mirabegron means no therapeutic innovation in the treatment of overactive bladder, since its therapeutic effects are considered clinically irrelevant and its associated risks for cardiac conditions and urinary infections recommend its use only as an alternative when anticholinergics are contraindicated, are inefficient or result in unacceptable adverse effects.

## INDICACIONES

Tratamiento sintomático de la urgencia, aumento de la frecuencia de micción y/o incontinencia de urgencia que puede producirse en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva (1).

## POSOLÓGIA / ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de mirabegron es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos. El comprimido, formulado como un sistema oral de absorción controlada (OCAS) debe tomarse con líquido y tragarse sin masticar, partir o machacar (1).

En pacientes con insuficiencia renal o hepática que necesiten la dosis de 25 mg (ver tabla 1), actualmente no hay posibilidad de administrársela ya que los comprimidos de 50 mg no se pueden partir y los comprimidos de mirabegron de 25 mg no están comercializados.

**Tabla 1. Ajuste de dosis de mirabegron en pacientes con insuficiencia renal o hepática (1).**

Inhibidores potentes del CYP3A <sup>‡</sup>			
		Sin inhibidor	Con inhibidor
Insuficiencia renal <sup>*</sup>	Leve	50 mg	25 mg <sup>§</sup>
	Moderada	50 mg	25 mg <sup>§</sup>
	Grave	25 mg <sup>§</sup>	No recomendada
Insuficiencia hepática <sup>#</sup>	Leve	50 mg	25 mg <sup>§</sup>
	Moderada	25 mg <sup>§</sup>	No recomendada

\* : Leve: TFG de 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; moderada: TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; grave: TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.  
# : Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B.  
‡ : Inhibidores potentes del CYP3A: itraconazol, ketoconazol, claritromicina, ritonavir.  
§ : Dosis no comercializada actualmente y los comprimidos de 50 mg no se pueden partir.

## FARMACOLOGÍA

El mirabegrón es un agonista selectivo del receptor beta 3 adrenérgico que es dominante en el músculo detrusor. La activación de este receptor en el trigono vesical induce la relajación del músculo liso de la vejiga. Se considera que con ello se consigue aumentar la capacidad de la vejiga y disminuir la frecuencia de las contracciones y, por tanto, de las micciones involuntarias (1,2).

Tras la administración oral el fármaco se absorbe hasta alcanzar la concentración plasmática máxima entre las 3 y las 4 horas. Las concentraciones en estado estacionario se consiguen en los 7 días siguientes a la administración de mirabegrón 1 vez al día. Se distribuye ampliamente y se une a proteínas plasmáticas (71%). Se metaboliza a través de múltiples vías que implican dealquilación, oxidación, glucuronidación e hidrólisis. La vida media es de aproximadamente 50 horas. Se elimina el 55% en orina (25% inalterado) y el 34% en heces (1).

## TRATAMIENTO DE LA VEJIGA HIPERACTIVA

Se define la vejiga hiperactiva como la necesidad imperiosa de orinar, normalmente acompañada por frecuencia y nicturia, con o sin incontinencia, en ausencia de infección urinaria u otras patologías (3).

La vejiga hiperactiva sin incontinencia es un diagnóstico controvertido. Debido a que la incontinencia implica problemas sociales, personales y económicos, la evaluación de los resultados de los tratamientos deberían contemplar tanto los síntomas como la calidad de vida y el impacto socioeconómico (4).

El tratamiento inicial para todos los pacientes con incontinencia urinaria incluye cambios en el estilo de vida y terapia conductual (entrenamiento vejiga, ejercicio de los músculos pélvicos), los cuales pueden ser tan eficaces como el tratamiento farmacológico en la incontinencia de urgencia. La terapia conductual debería mantenerse al menos tres meses antes de considerar el tratamiento farmacológico. Los anticolinérgicos (oxibutinina, trospio, tolterodina, fesoterodina y solifenacina) son los medicamentos más utilizados, aunque los beneficios respecto al placebo son pequeños. La elección del anticolinérgico dependerá de las características del paciente valorando las morbilidades concomitantes (contraindicaciones, interacciones). En general, se considera que los anticolinérgicos de liberación inmediata pueden inducir reacciones adversas (sequedad de boca) con más frecuencia que los preparados de liberación prolongada. Los parches transdérmicos constituyen además una alternativa para pacientes que no pueden tomar medicación oral o para mejorar el cumplimiento (4-7).

[Ver algoritmo](#)

## EFICACIA

No se han realizado ensayos comparativos de mirabegrón con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Los ensayos frente a placebo realizados son de corta duración, lo que dificulta la evaluación de la eficacia real del mirabegrón a largo plazo.

La autorización del mirabegrón se basa en tres estudios (fase III), controlados con placebo, doble ciego, de 12 semanas de duración. Los pacientes tenían  $\geq 18$  años (sólo el 38%  $\geq 65$  años), síntomas de vejiga hiperactiva durante al menos 3 meses, presentaban una frecuencia urinaria media  $\geq 8$  veces/24 h y al menos 3 episodios de urgencia con o sin incontinencia urinaria, recogidos en un diario miccional de 3 días durante el periodo de preinclusión. Se excluyeron los pacientes con: incontinencia de estrés significativa o mixta con predominio de estrés y aquellos con un volumen medio de orina/día  $> 3.000 \text{ mL}^2$ . También fueron excluidos los pacientes con hipertensión grave y los pacientes con alteraciones clínicas del ECG (2,8-10).

Las variables primarias de eficacia fueron las mismas (2):

- **Número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas**, definido como el cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas, basado en un diario miccional de 3 días. Sólo en el subgrupo de pacientes con incontinencia.
- **Número medio de micciones en 24 horas**, definido como el cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de micciones en 24 horas, basado en un diario miccional de 3 días.

Entre las variables secundarias se incluían: volumen medio/micción, cambio en el número medio de micciones/24 h a las 4 semanas, cambio en el número medio de episodios de incontinencia/24 h a las 4 semanas y el porcentaje de respondedores con cero episodios (2, 8-10).

El número de pacientes incluidos en los tres ensayos fue 4.622, la mayoría mujeres (72-83%), el 90% de raza blanca. La media de edad fue de 59 a 61 años y el IMC medio de los participantes estaba entre 27,8 y 30,2 kg/m<sup>2</sup> (8-10). Los pacientes tenían una media de 11 a 12 micciones/24h, 2-3 episodios de incontinencia (en el subgrupo de incontinentes) y necesidad imperiosa de orinar de intensidad moderada a grave. Los pacientes con incontinencia fue del 59% en dos de los ensayos (8,10) y del 70% en el otro (9). Entre el 49% y el 60% de los pacientes habían sido tratados previamente con anticolinérgicos (2).

En los ensayos se comparaba el mirabegrón en comprimidos de 25, 50 y 100 mg frente a placebo. En uno de ellos, se incluyó como control activo la tolterodina (cápsulas de liberación prolongada 4 mg), pero no se realizó la comparación entre el mirabegrón y la tolterodina porque el ensayo no estaba diseñado para ello (8).

Las diferencias en la disminución en el número de episodios de incontinencia/24 h entre el mirabegrón (50 mg) y placebo, aunque estadísticamente significativas, fueron de escasa relevancia clínica: -0,34 (9), -0,41 (8) y -0,42 (10). En el brazo con control activo, las diferencias entre tolterodina y placebo no fueron estadísticamente significativas -0,10 (8).

Las diferencias en la disminución en el número de micciones/24 h entre el mirabegrón (50 mg) y placebo aunque estadísticamente significativas fueron de escasa relevancia clínica: -0,42 (10), -0,60 (8) y -0,61 (9). Las diferencias entre tolterodina y placebo (-0,25) no fueron estadísticamente significativas (8).

En cuanto al volumen medio evacuado por micción, las diferencias respecto a placebo fueron estadísticamente significativas con mirabegrón y con tolterodina (8-10).

Los porcentajes de pacientes respondedores con 0 episodios de incontinencia a las 12 semanas con mirabegrón 50 mg frente a placebo, fueron respectivamente: 47,1% frente a 39,7% (10); 40,7% frente a 33,8% (2); y, 45,1% frente a 40,5% (brazo de tolterodina 47,3%) (8). No hubo diferencias significativas entre el mirabegrón 50 mg y placebo ni entre tolterodina y placebo.

**Tabla 2. Resultados de las principales variables en los estudios de mirabegrón frente a placebo**

Ensayo Clínico Aleatorio (ECA)		Cambio en la media del nº episodios incontinencia/24h	Cambio en el nº medio micciones/24h	Cambio del volumen medio miccional (ml)
<b>Khullar V (8)</b>	Placebo	-1,17 (-1,39 a -0,95)	-1,34 (-1,55 a -1,12)	12,3 (8,4 a 16,3)
	Mirabegrón 50 mg	-1,57 (-1,79 a -1,35)	-1,93 (-2,15 a -1,72)	24,2 (20,3 a 28,2)
	Mirabegrón 100 mg	-1,46 (-1,68 a -1,23)	-1,77 (-1,99 a -1,56)	25,6 (21,6 a 29,5)
	Tolterodina 4 mg (*)	-1,27 (-1,49 a -1,05)	-1,59 (-1,80 a -1,37)	25,0 (21,1 a 28,9)
<b>Nitti VW (9)</b>	Placebo	-1,13 (-1,35 a -0,91)	-1,05 (-1,31 a -0,79)	7,0 (2,3 a 11,7)
	Mirabegrón 50 mg	-1,47 (-1,69 a -1,25)	-1,66 (-1,92 a -1,40)	18,2 (13,4 a 22,9)
	Mirabegrón 100 mg	-1,63 (-1,86 a -1,40)	-1,75 (-2,01 a -1,48)	18,0 (13,1 a 22,8)
<b>Herschorn S (10)</b>	Placebo	-0,96 (-1,19 a -0,72)	-1,18 (-1,42 a -0,94)	8,3
	Mirabegrón 50 mg	-1,38 (-1,62 a -1,14)	-1,60 (-1,84 a -1,36)	20,7

(\*): el diseño no permitía comparación directa

Un estudio de seguridad de 12 meses de duración, en 2.452 pacientes (parte de los cuales provenían de estudios previos) y con tres ramas mirabegrón 50mg, mirabegrón 100 mg y tolterodina de liberación prolongada 4 mg, incluyó también variables secundarias de eficacia. La reducción en el número de episodios de incontinencia/24h fue -1,01 con mirabegrón 50 mg y -1,26 con tolterodina. El cambio en el número de micciones/24h fue -1,27 con mirabegrón 50 mg y -1,39 con tolterodina. No hubo comparación con placebo y no se realizó la comparación entre mirabegrón y tolterodina porque el ensayo no estaba diseñado para ello (11).

Aunque en dos de los estudios se incluyó la dosis de 100 mg (8,9) esta dosis no está autorizada y en los ensayos no se ha observado una mayor eficacia de esta dosis respecto a la de 50 mg (8-10).

Los ensayos realizados con mirabegrón presentan algunas limitaciones como (2):

- Corta duración, lo que dificulta la evaluación de la eficacia real del mirabegrón a largo plazo.
- Elevada respuesta al placebo, por lo que la mejora absoluta observada con el mirabegrón es muy pequeña y parece ser clínicamente irrelevante en la práctica clínica habitual.
- La existencia de episodios de incontinencia no fue un criterio de inclusión en los ensayos principales, por lo que la variable primaria de disminución de episodios de incontinencia se evaluó en el subgrupo de pacientes con incontinencia al principio del ensayo. Este hecho se considera un error de diseño de los ensayos puesto que, al analizar esta variable en la población ITT, la magnitud del efecto disminuye.

## SEGURIDAD

### • Reacciones Adversas

Entre las más frecuentes en los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg está la taquicardia (1,2%) y las infecciones del tracto urinario (2,9%). Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%). La mayoría de las reacciones adversas comunicadas en los ensayos fueron de intensidad leve a moderada (1).

En un ensayo de 12 meses de duración que evaluó la seguridad del mirabegrón 50 mg y mirabegrón 100 mg, no controlado con placebo y que utilizó tolterodina de liberación prolongada 4 mg como control activo, las reacciones adversas más frecuentes fueron similares entre los grupos excepto la sequedad de boca, 8,6% con tolterodina frente a 2,8% con mirabegrón 50 mg. Los efectos adversos graves se presentaron en el 5,2% y 6,2% de los pacientes con mirabegrón (50 y 100 mg) y en el 5,4% de los pacientes con tolterodina. El abandono del tratamiento como consecuencia de las reacciones adversas se produjo en el 6,4% y 5,9% de los pacientes con mirabegrón (50 y 100 mg) y en el 6,0% de los pacientes con tolterodina (11).

### • Interacciones (1,2)

#### *Efecto de los inhibidores enzimáticos*

No se requiere ajuste de dosis cuando el mirabegrón se combina con inhibidores del citocromo CYP3A. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular o TFG de 30 a 89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o insuficiencia hepática leve (*Child Pugh* Clase A) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A tales como itraconazol, ketoconazol, ritonavir y claritromicina, la dosis recomendada es de 25 mg/día (dosis no comercializada). No se recomienda el mirabegrón en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o insuficiencia hepática moderada (*Child Pugh* Clase B) en tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4.

#### *Efectos de los inductores enzimáticos*

Las sustancias que son inductores del CYP3A (rifampicina, antiepilépticos, antirretrovirales, etc.) disminuyen las concentraciones plasmáticas del mirabegrón. No se requiere ajuste de dosis del mirabegrón cuando se administren dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores.

#### *Efecto sobre los sustratos CYP2D6*

Se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con medicamentos que tienen un estrecho margen terapéutico y que sean metabolizados de forma significativa por el CYP2D6, tales como, tioridazina, antiarrítmicos tipo 1C (flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (imipramina, desipramina).

#### *Efecto en los transportadores*

El mirabegrón es un inhibidor débil de P-gp por lo que cuando se administra junto con digoxina (sustrato de P-gp) inicialmente ésta debería prescribirse a la menor dosis posible y monitorizar sus niveles plasmáticos para ajustar la dosis. Se debería considerar la posible interacción con otros sustratos P-gp sensibles como dabigatrán.

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

### • Precauciones / Contraindicaciones (1)

No se ha evaluado en pacientes con **hipertensión** grave no controlada (PAS  $\geq$  189 mm Hg y/o PAD  $\geq$  110 mm Hg) por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (PAS  $\geq$  160 mm Hg o PAD  $\geq$  100 mm Hg).

En los ensayos clínicos mirabegrón, a dosis terapéuticas, no ha mostrado **prolongación del intervalo QT** clínicamente relevante. Sin embargo, como en los ensayos no se incluyeron pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes en tratamiento con medicamentos que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto en este tipo de pacientes y por tanto se recomienda precaución en el caso de la administración del mirabegrón.

- **Uso en situaciones especiales (1)**

No se recomienda su utilización durante el **embarazo** ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, ya que los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No debe administrarse durante la **lactancia**.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en **menores de 18 años**. No existen recomendaciones especiales en **ancianos**.

No se recomienda su uso en pacientes con **enfermedad renal** terminal (TFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> o hemodiálisis). En insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) se debe reducir la dosis (ver tabla 1).

No se ha utilizado en pacientes con **insuficiencia hepática** grave (*Child-Pugh* clase C) por lo que no se recomienda su utilización. En pacientes con insuficiencia hepática moderada (*Child-Pugh* clase B) se debe reducir (ver tabla 1).

- **Plan de Riesgos**

El plan de riesgos de la EMA identifica dos riesgos importantes: incremento de la frecuencia cardíaca y taquicardia; y, reacciones de hipersensibilidad). También señala 5 riesgos potencialmente importantes: prolongación QT, hipertensión, infecciones del tracto urinario, toxicidad embrio-fetal y tratamiento concomitante con sustratos CYP2D6 con estrecho margen terapéutico). Se considera que existe falta de información en algunas situaciones (como enfermedad renal terminal, insuficiencia hepática grave, hipertensión grave no controlada, pacientes con enfermedad cardiovascular y mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, en pediatría, y disminución de los linfocitos. En todos estos casos se recomienda farmacovigilancia rutinaria y realizar un estudio postautorización para investigar la seguridad cardiovascular, especialmente en ancianos (2).

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional ▼, para detectar nueva información de seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

## ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármacos comparadores:** trospio, oxibutinina, tolterodina, solifenacina, fesoterodina.

### 1. Eficacia

De acuerdo a comparaciones indirectas, parece que la magnitud del efecto de mirabegrón es similar a otros fármacos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva (2,12).

No hay ensayos clínicos comparativos con los fármacos anticolinérgicos utilizados en este tratamiento. Uno de los estudios incluía un brazo en tratamiento con tolterodina de liberación prolongada 4mg pero el estudio no tenía como objetivo detectar diferencias entre los dos fármacos.

### 2. Seguridad

Presenta menos sequedad de boca que la tolterodina. El porcentaje de abandonos no es menor que con tolterodina. No se conoce su seguridad a largo plazo.

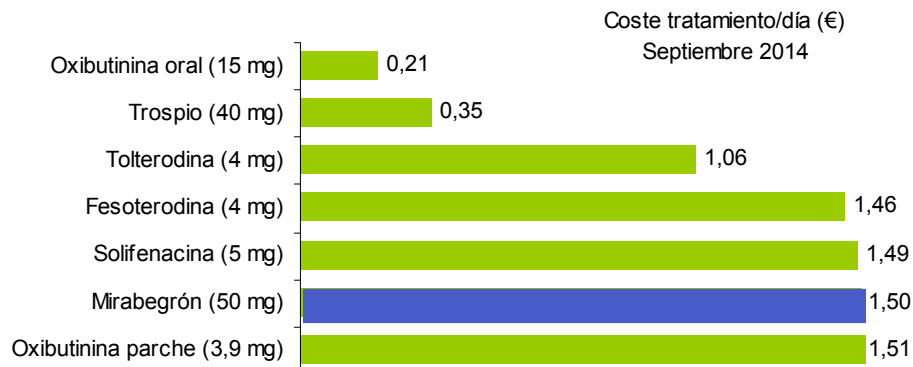
### 3. Pauta

Mejor que la oxibutinina y el trospio, y similar a la tolterodina, solifenacina y fesoterodina si se asume que 1 dosis al día mejora la adherencia terapéutica, aunque no hay estudios que analicen esta circunstancia.

### 4. Coste

Es de coste similar que fesoterodina y solifenacina, pero más caro que oxibutinina, trospio o tolterodina.





Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

El mirabegrón es el primero de una nueva clase de fármacos, agonista de los receptores beta3 adrenérgicos. Los ensayos realizados con mirabegrón son todos frente a placebo y de corta duración, lo que dificulta la evaluación de su eficacia, especialmente a largo plazo. Dada la elevada respuesta al placebo observada en este tratamiento, la mejora absoluta con el mirabegrón se considera muy pequeña y puede no ser clínicamente relevante en la práctica clínica. En los ensayos clínicos el mirabegrón no llega a disminuir ni siquiera 1 episodio de incontinencia/día respecto al placebo y en cuanto al número de micciones al día tampoco consiguió disminuir ni una micción al día más que placebo en pacientes que presentaban una media de 11-12 micciones/24h.

No se han realizado ensayos comparativos frente a los anticolinérgicos utilizados en este tratamiento. Las comparaciones indirectas muestran que la magnitud del efecto de mirabegrón es similar a otros fármacos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. El NICE lo posiciona como alternativa en pacientes en los que los anticolinérgicos están contraindicados, son clínicamente ineficaces o sus efectos adversos son inaceptables (13).

En cuanto a su perfil de efectos adversos, es algo diferente de los anticolinérgicos pero no necesariamente mejor. Se asocia a menor sequedad de boca que tolterodina, pero no hay diferencia en el número de abandonos a consecuencia de las reacciones adversas. A diferencia de los anticolinérgicos hay que tener precaución cuando se administra con medicamentos de estrecho margen terapéutico metabolizados por el CYP2D6. No se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo. El Plan de Riesgos de la EMA señala como riesgos importantes el incremento de la frecuencia cardiaca y la taquicardia, y las reacciones de hipersensibilidad.

En conclusión, puede considerarse que **mirabegrón no supone un avance terapéutico** en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, su efecto terapéutico es clínicamente irrelevante, y comporta riesgos cardiacos y de infecciones urinarias, y la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, hacen difícil justificar su uso.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Betmiga. 2012. <http://www.ema.europa.eu>
- 2- EMA. EPAR Betmiga: mirabegron. Procedure No. EMEA/H/C/002388. <http://www.ema.europa.eu>
- 3- Nygaard I. Idiopathic Urgency Urinary Incontinence. N Engl J Med. 2010; 363(12):1156-62. doi: 10.1056/NEJMcp1003849. <http://www.nejm.org>
- 4- DuBeau CE. Treatment and prevention of urinary incontinence in women. UpToDate. 2014. <http://www.uptodate.com>
- 5- Vilaseca Canals J et al. Guía Terapéutica en Atención Primaria. 5ª ed. SEMFYC. 2013.
- 6- NICE. Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women. CG171. 2013. <http://www.nice.org.uk>
- 7- Gormley EA et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/SUFU Guideline & [Algorithm](#). 2014. <http://www.auanet.org>
- 8- Khullar V 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. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 9- Nitti VW et al. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. J Urol. 2013;189(4):1388-95. doi: 10.1016/j.juro.2012.10.017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 10- Herschorn S et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the the  $\beta_3$ -adrenoceptor adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. Urology. 2013;82(2):313-20. doi: 10.1016/j.urology.2013.02.077. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 11- Chapple CR et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a  $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol. 2013;63(2):296-305. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 12- Shamlivan T et al. Benefits and harms of pharmacologic treatment for urinary incontinence in women: A systematic review. Ann Intern Med. 2012;156(12):861-74. doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00436. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 13- NICE. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. TA290. 2013. <http://www.nice.org.uk>



ANEXOS

## Anexo 1.

INFORME DE MIRABEGRÓN: TABLA DE EVIDENCIA DE ENSAYOS CLÍNICOS							
Referencia (autor, publicación, ref.)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño/valores p) intervalos de confianza)	Comentarios (#)	Calidad del estudio (escala Jadad (*))
Khullar V et al. Eur Urol.2013; 63(2):283-95.  (8)  178-CL-046  (Financiado por Astellas)	ECA multicéntrico, doble ciego, controlado con PB y con TO como control activo. No se realiza una comparación MI/TO.  <b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad del MI frente a PB en pacientes con vejiga hiperactiva.  <b>Duración:</b> 12 semanas	n= 1987 pacientes  • PB: n = 497 • MI50: n = 497 • MI100: n = 498 • TO: n = 495  <b>Población incontinentes (variable 1):</b>  • PB: n = 291 • MI50: n = 293 • MI100: n = 281 • TO: n = 300  <b>Criterios inclusión:</b> edad ≥ 18 años, con síntomas de vejiga hiperactiva durante al menos 3 meses. Frecuencia urinaria media ≥ 8 veces/24 h y al menos 3 episodios de urgencia con o sin incontinencia urinaria, recogidos en un diario miccional de tres días.  <b>Criterios exclusión:</b> incontinencia de stress significativa o	• MI50: 50 mg/24h • MI100: 100 mg/24h • TO: 4 mg/24 h	<b>Variables principales:</b> <b>1.</b> Cambio desde el nivel basal en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas  <b>2.</b> Cambio desde el nivel basal en el número medio de micciones en 24 horas  Basadas ambas en un diario miccional de 3 días.  <b>Variables secundarias:</b> <b>1.</b> Cambio desde el nivel basal volumen orina ml/micción	<b>Variables principales:</b> <b>1.</b> • PB: -1,17 (-1,39 a -0,95) • MI50: -1,57** (-1,79 a -1,35 ) • MI100: -1,46** (-1,68 a -1,23 ) • TO: -1,27 (-1,49 a -1,05)  <b>2.</b> • PB: -1,34 (-1,55 a -1,12) • MI50: -1,93** (-2,15 a -1,72) • MI100: 1,77** (-1,99 a -1,56 ) • TO: -1,59 (-1,80 a -1,37)  <b>Variables secundarias:</b> <b>1.</b> • PB: 12,3 (8,4 a 16,3) • MI50: 24,2**	<b>Comparador:</b> Aunque se incluye un control activo (TO) no se realiza una comparación directa porque no lo permite el diseño.  <b>Variable/s de medida:</b> La "percepción del paciente" debería haberse incluido como variable primaria en vez de cómo resultado secundario adicional.  <b>Criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes:</b> La existencia de episodios de incontinencia no fue un criterio de inclusión en el ensayo, por lo que la co-variable primaria de disminución de episodios de incontinencia se evaluó en el subgrupo de pacientes con incontinencia al principio del ensayo.	<b>Total: 4 puntos</b>  Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0

		<p>mixta con predominio de stress, volumen orina/día &gt;3000 ml, con sondaje permanente o intermitente, embarazo o lactancia, neuropatía diabética, evidencia de infección urinaria, inflamación crónica, piedras en la vesícula, radioterapia pélvica previa o carcinoma de los órganos pélvicos, hipertensión grave, con terapia electroestimulante, en tratamiento farmacológico para la vejiga hiperactiva, fármacos prohibidos (anticolinérgicos/anti espasmódicos, sustratos CYP2D6, inhibidores potentes CYP3A4, antibióticos/ antivirales, antifúngicos, cisaprida, metoclopramida, nefazodona)</p>		<p><b>2.</b> Cambio desde el nivel basal nº episodios urgencia (grado 3-4)/24h</p> <p><b>3.</b> Respondedores % (cero episodios incontinencia)</p> <p><b>Pérdidas:</b></p>	<p>(20,3 a 28,2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MI100: 25,6** (21,6 a 29,5)</li> <li>• TO: 25,0* (21,1 a 28,9)</li> </ul> <p><b>2.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PB: -1,65</li> <li>• MI50: -2,25**</li> <li>• MI100: -1,96</li> <li>• TO: -2,07**</li> </ul> <p><b>3.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PB: 40,5</li> <li>• MI50: 45,1</li> <li>• MI100: 43,8</li> <li>• TO: 47,</li> </ul> <p><b>Abandonos por RA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PB: 2,6%</li> <li>• MI50: 4,9%</li> <li>• MI100: 3,2%</li> <li>• TO: 4,4%</li> </ul>	<p>Este hecho se considera un error de diseño de los ensayos, puesto que al analizar esta variable en la población ITT, la magnitud del efecto disminuye</p> <p><i>Otros sesgos o limitaciones:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La corta duración del ensayo no permite la evaluación de MI a largo plazo.</li> <li>- La elevada respuesta al placebo puede indicar irrelevancia clínica en la práctica clínica.</li> <li>- La dosis de MI100 mg no está autorizada y no se observa claramente un efecto dosis-dependiente.</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	---	--

ECA: ensayo clínico aleatorio; MI50: mirabegrón 50 mg; MI100: mirabegrón 100 mg; PB: placebo; RA: reacciones adversas; TO: tolterodina

(#) Aplicabilidad de los estudios: adecuación del comparador, la/s variable/s de medida y el/los criterios de inclusión y exclusión.

(\*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.

(\*\*) Diferencia estadísticamente significativa frente placebo.

**Anexo 2.**

<b>INFORME DE MIRABEGRÓN: VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA</b>			
		<b>MIRABEGRÓN 50 mg</b>	<b>TOLTERODINA 4 mg</b>
<b>RAMAS MÁS RELEVANTES</b> (1,11)	Incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las RA comunicadas en los ECA fueron leves o moderadas siendo las más frecuentes: taquicardia (1,2%) e infecciones tracto urinario (2,9%); y la más grave: fibrilación auricular (0,2%).</li> <li>Seguridad comparada:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- sequedad de boca: 2,8%</li> <li>- RA graves: 5,2%</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguridad comparada:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- sequedad de boca: 8,6%</li> <li>- RA graves: 5,4%</li> <li>- abandonos por RA: 6,0%</li> </ul> </li> </ul>
<b>TASA DE ABANDONOS</b> (11)	% de abandonos por RAM de los principales ECA (rango)	No hay diferencias en los ECA (6,4%)	No hay diferencias en los ECA (6,0%)
<b>LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA</b> (1)	Niños	NO	NO
	Ancianos	SI	SI
	Embarazo	NO	NO
	Lactancia	NO	NO
	Comorbilidad: <ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiencia hepática (IH)</li> <li>Insuficiencia renal (IR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IH moderada: dosis 25 mg (§)</li> <li>IH grave asociado a inhibidores de CYP3A: no recomendado</li> <li>IR grave o leve-moderada con inhibidores de CYP3A: dosis 25 mg (§)</li> <li>IR grave con inhbidores de CYP3A: no recomendado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IH grave: dosis 2 mg</li> <li>IR grave: dosis de 2 mg</li> </ul>
<b>INTERACCIONES</b> (1)	Impacto sobre la salud	<ul style="list-style-type: none"> <li>Con inhibidores potentes de CYP3A4: ajustar la dosis o evitar según grado IR o IH</li> <li>Precaución con medicamentos de estrecho margen metabolizados por CYP2D6</li> <li>Si administra digoxina: monitorizar niveles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evitar con inhibidores potentes de CYP3A4</li> <li>No inhibe CYP2D6</li> </ul>
<b>EFEECTO DE CLASE</b> (1)	Efectos adversos y/o interacciones propias del grupo terapéutico		

POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN (1)	Relacionados con la posología y con la forma de administración	No comercializadas dosis de 25 mg. El comprimido de 50 mg no se puede fraccionar.	NO
PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD (1)		SI  No descritas alertas de seguridad	No descritas alertas de seguridad
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO		NO	SI
VALORACIÓN GLOBAL DE RA	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores	Perfil semejante de RAM, con menor frecuencia de sequedad de boca	

(§) : Dosis no comercializada actualmente y los comprimidos de 50 mg no se pueden partir.