



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE  
EUSKADI



**INFORME DE EVALUACIÓN**

**MIRABEGRÓN**

Nombre comercial y presentaciones	▼ <b>BETMIGA® (Astellas Pharma S.A.)</b> 50 mg, comprimidos liberación prolongada (45,12 €)
Condiciones de dispensación	<b>Receta médica</b>
Procedimiento de autorización	<b>Centralizado</b>
Fecha de comercialización	<b>Abril 2014</b>
Fecha de evaluación	<b>Febrero 2014</b>
Código ATC y grupo terapéutico	<b>G04BD (Antiespasmódicos urinarios)</b>

**INDICACIONES<sup>1</sup>**

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.

**CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1,2</sup>**

El mirabegrón es un agonista selectivo del receptor  $\beta_3$ -adrenérgico el cual 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.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

Tras la administración oral el fármaco se absorbe hasta alcanzar la concentración plasmática máxima

entre las 3 y 4 h. Las concentraciones en estado estacionario se consiguen en los 7 días siguientes a la administración de mirabegrón una 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 h. Se elimina el 55% en orina (25% inalterado) y el 34% en heces.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día con o sin alimentos.

El comprimido debe tomarse con líquido y tragarse sin masticar, partir o machacar.

En los pacientes que necesiten la dosis de 25 mg, actualmente no hay posibilidad de administrársela, ya que los comprimidos de 50 mg no se pueden partir y los comprimidos de mirabegrón de 25 mg no están de momento comercializados.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática hay que tener en cuenta las recomendaciones incluidas en la siguiente tabla en función de si se administra o no en ausencia o presencia de inhibidores potentes del CYP3A:

		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.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-6</sup>

No se han realizado ensayos comparativos de mirabegrón con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Los ensayos 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 seleccionados tenían 18 años o más ( $\geq 65$  años, sólo el 38%), con síntomas de vejiga hiperactiva durante al menos tres meses, su frecuencia urinaria media debía ser  $\geq 8$  veces/24 h y tener al menos 3 episodios de urgencia con o sin incontinencia urinaria, recogidos en un diario miccional de tres 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  $> 3.000$  ml<sup>(2)</sup>. También fueron excluidos los pacientes con hipertensión grave y con alteraciones clínicas del ECG.

Las **variables co-primarias de eficacia** fueron las mismas<sup>2</sup>:

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

Entre las variables secundarias estaban: 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.

La mayoría de los sujetos aleatorizados fueron 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>, en los diferentes ensayos. Los participantes tenían una media de 11 a 12 micciones/24 h, de 2 a 3 episodios de incontinencia (en el subgrupo de incontinentes) y con necesidad imperiosa de orinar de intensidad moderada a grave. No todos los pacientes incluidos eran incontinentes: el porcentaje de incontinentes era del 59% en dos de los ensayos<sup>3,5</sup> y en el otro<sup>4</sup> del 70%. Entre el 49% y el 60% de los pacientes habían estado en tratamiento previo con anticolinérgicos<sup>2</sup>. El número de pacientes incluidos en los tres ensayos fue 4.622. En los ensayos se comparaba el mirabegrón comprimidos OCAS (sistema oral de liberación controlada) de 25, 50 y 100 mg (dosis no autorizada) frente a placebo. En uno de ellos, pese a incluir como control activo a la tolterodina 5 mg cápsulas de liberación prolongada, no se realizó la comparación entre el mirabegrón y la tolterodina, porque el ensayo no estaba diseñado para ello<sup>3</sup>.

## Resultados de los ensayos clínicos

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

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<sup>4</sup>, -0,41<sup>3</sup> y -0,42<sup>5</sup>. Las diferencias entre tolterodina y placebo no fueron estadísticamente significativas: -0,10<sup>3</sup>.

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<sup>5</sup>, -0,60<sup>3</sup> y -0,61<sup>4</sup>. Las diferencias entre tolterodina y placebo (-0,25) no fueron estadísticamente significativas<sup>3</sup>.

En cuanto al volumen medio evacuado por micción, la diferencia respecto a placebo fue estadísticamente significativa con el mirabegrón y con la tolterodina.

El porcentaje de respondedores con cero episodios de incontinencia a las 12 semanas para mirabegrón 50 mg y placebo fue: 45,1% frente a 40,5% (tolterodina 47,3%)<sup>3</sup>; 40,7% frente a 33,8%<sup>2</sup>; 47,1% frente a 39,7%<sup>5</sup>. No hubo diferencias significativas entre el mirabegrón 50 mg y placebo ni entre tolterodina y placebo.

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 50 mg, mirabegrón 100 mg y tolterodina SR 4 mg), incluyó también variables secundarias de eficacia<sup>6</sup>. La reducción en el número de episodios de incontinencia/24 h fue -1,01 con mirabegrón 50 mg y -1,26 con tolterodina. El cambio en el número de micciones/24 h 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.

Aunque en dos de los estudios se incluyó la dosis de 100 mg (dosis no autorizada), no se ha observado una mayor eficacia de esta dosis respecto a la de 50 mg.

### Limitaciones de los ensayos realizados

- Su corta duración, lo que dificulta la evaluación de la eficacia real del mirabegrón a largo plazo.
- La alta 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 co-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

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

Se ha publicado también un ensayo<sup>6</sup> de 12 meses de duración que valora la seguridad del mirabegrón 50 y 100 mg, no es controlado con placebo y utilizan 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. Se comunicaron eventos adversos graves 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.

### Precauciones de uso<sup>1</sup>

- **Hipertensión:** 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).
- **Pacientes con prolongación del intervalo QT:** el mirabegrón en los ensayos clínicos, 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<sup>1</sup>

- **Embarazo:** los datos son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda su utilización durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.
- **Lactancia:** no debe administrarse durante la lactancia.
- **Insuficiencia renal:** 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>) la dosis recomendada es 25 mg (dosis no comercializada y los comprimidos de 50 mg no se pueden partir) y no debe utilizarse si los pacientes

están en tratamiento con un inhibidor potente del CYP3A.

- **Insuficiencia hepática:** 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) la dosis recomendada es 25 mg (dosis no comercializada y los comprimidos de 50 mg no se pueden partir) y en caso de tratamiento con un inhibidor CYP3A potente no se recomienda su uso.
- **Niños y adolescentes menores de 18 años:** no se ha establecido su seguridad y eficacia.
- **Ancianos:** no existen recomendaciones especiales.

### Interacciones<sup>1,2</sup>

- **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 (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 CYP3A.
- **Efectos de los inductores enzimáticos:** las sustancias que son inductores del CP3A 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 del mirabegrón 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 del mirabegrón 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 debería prescribirse la menor dosis posible de ésta y monitorizarse 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.

### Plan de Riesgos de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)<sup>1,2</sup>

El plan de riesgos de la EMA incluye dos riesgos importantes identificados (incremento de la frecuencia cardíaca y taquicardia, y reacciones de hipersensibilidad) y cinco riesgos importantes potenciales (prolongación QT, hipertensión, infecciones del tracto urinario, toxicidad embrio-fetal y tratamiento concomitante con sustratos CYP2D6 con estrecho margen terapéutico). Consideran que existe falta de información en algunas situaciones (enfermedad renal terminal, insuficiencia hepática grave, hipertensión grave no controlada, pacientes con enfermedad cardiovascular y un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, en pediatría y disminución de los linfocitos). En todos estos casos recomiendan farmacovigilancia rutinaria y además recomiendan realizar un estudio postautorización para investigar la seguridad cardiovascular especialmente en ancianos.

## ANÁLISIS COMPARATIVO

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

### Eficacia. SIMILAR.

**No hay ensayos clínicos comparativos con los fármacos anticolinérgicos.** Uno de los estudios incluía una rama en tratamiento con tolterodina 4 mg cápsulas de liberación modificada, pero el estudio no tenía como objetivo detectar diferencias entre los dos fármacos.

Por comparaciones indirectas, parece que la magnitud del efecto de mirabegrón es similar a otros fármacos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva<sup>7</sup>.

### Seguridad. NO CONCLUYENTE.

Presenta menos sequedad de boca que la tolterodina. El porcentaje de abandonos en los ensayos no es menor que con tolterodina.

No se conoce su seguridad a largo plazo.

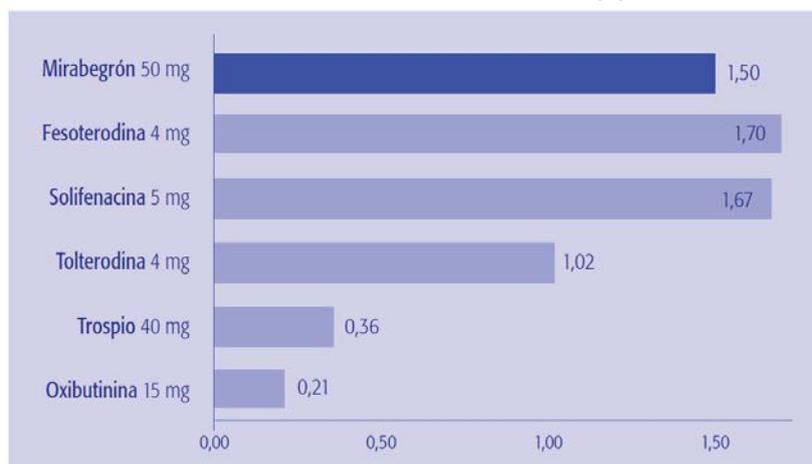
Ver *Tabla de seguridad comparada*.

### Pauta. SUPERIOR/IGUAL.

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

### Coste. MÁS CARO/SIMILAR.

### COSTE TRATAMIENTO/DÍA (€)



Bot Plus 2.0, abril 2014

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La Sociedad Internacional de Continencia 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<sup>8</sup>. La vejiga hiperactiva sin incontinencia es un diagnóstico controvertido.

Ya que la incontinencia es una patología que implica problemas sociales, personales y económicos, la evaluación de los resultados de los tratamientos debería contemplar tanto los síntomas como la calidad de vida y el impacto socioeconómico.

El tratamiento inicial para todos los pacientes con incontinencia urinaria incluye cambios en el estilo de vida y tratamiento conductual (entrenamiento vejiga, ejercicio de los músculos pélvicos). Estos últimos pueden ser tan eficaces como el tratamiento farmacológico en la incontinencia de urgencia. El tratamiento conductual debería mantenerse al menos tres meses antes de considerar el tratamiento farmacológico<sup>9</sup>. Los anticolinérgicos son los fármacos más utilizados, aunque los beneficios respecto al placebo son pequeños. El mirabegrón es el primero de una nueva clase de fármacos, agonista de los receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos. Los ensayos realizados con este fármaco son de corta duración, lo que dificulta la evaluación de la eficacia real del mirabegrón a largo plazo. Existe una alta respuesta al placebo, por lo que la mejora absoluta con el mirabegrón es muy pequeña y puede no ser clínicamente relevante en la práctica clínica habitual. En los ensayos clínicos, el mirabegrón no llega a disminuir ni siquiera un episodio de incontinencia/día respecto al placebo y en cuanto al número de micciones/día tampoco consiguió disminuir ni una micción al día más que placebo en pacientes que tenían una media de 11-12 micciones/24 h.

No se han realizado ensayos comparativos frente a los anticolinérgicos. No parece haber diferencias de eficacia, aunque sí tiene un perfil de efectos adversos algo diferente, pero no necesariamente mejor. Produce menor sequedad de boca que la tolterodina pero sin diferencias 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 están disponibles datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Por tanto, teniendo en cuenta su eficacia clínicamente irrelevante, su perfil de riesgos cardíacos y de infecciones urinarias, además de la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, su uso es difícilmente justificable.

## CONCLUSIONES

El mirabegrón es el primero de una nueva clase de fármacos, agonista de los receptores  $\beta_3$ -adrenérgicos, autorizado para el 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.

No hay ensayos clínicos comparativos con los anticolinérgicos. Por comparaciones indirectas, parece que la magnitud del efecto de mirabegrón es similar a otros fármacos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. La mejora observada con el mirabegrón es muy pequeña y parece ser clínicamente irrelevante en la práctica clínica habitual.

En cuanto a su perfil de efectos adversos, destacan las infecciones urinarias (2,9%), la taquicardia (1,2%) y la fibrilación auricular (0,2%). Respecto a tolterodina, produce menor sequedad de boca, pero sin diferencias en el número de abandonos a consecuencia de los efectos adversos. No se conoce su seguridad a largo plazo. El plan de riesgos de la EMA señala como riesgos importantes identificados el incremento de la frecuencia cardíaca y la taquicardia, y las reacciones de hipersensibilidad.

Aunque hay situaciones de uso que requieren la dosis de 25 mg, ésta no está comercializada y los comprimidos de 50 mg no se pueden partir.

Por tanto, teniendo en cuenta lo anterior, el mirabegrón no aporta ninguna ventaja relevante en la terapéutica del síndrome de vejiga hiperactiva.

**FRASE RESUMEN: “Mecanismo de acción diferente pero eficacia igual de irrelevante.”**

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO”**

---

Importante  
mejora  
terapéutica

Modesta  
mejora  
terapéutica

Aporta en  
situaciones  
concretas

**NO SUPONE  
UN AVANCE  
TERAPÉUTICO**

No valorable:  
información  
insuficiente

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica Betmiga. Astellas Pharma Europe B.V. 2012.
2. European Public Assessment Report: Scientific discussion for Betmiga. Procedure Nº. EMEA/H/C/002388. 2013.
3. Khullar V, Amarenco 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.
4. Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized phase III trial of mirabegron in patients with overactive bladder. *J Urol* 2013;189(4):1388-95.
5. Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, et al. A Phase III, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicentre Study to Assess the Efficacy and Safety of the beta Adrenoceptor Agonist, Mirabegron, in Patients With Symptoms of Overactive Bladder. *Urology* 2013;82(2):313-20.
6. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, 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.
7. Shamlivan T, Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort Fo, Kane RL. Benefits and Harms of Pharmacologic Treatment for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review. *Annals of Internal Medicine* 2012;156(12):861-74.
8. Nygaard I. Idiopathic Urgency Urinary Incontinence. *New England J Medicine* 2010;363(12):1156-62.
9. DuBeau CE. Treatment and prevention of urinary incontinence in women. In: UpToDate, Brubaker M (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Acceso en 6 de marzo de 2013.).

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barrualde-Galdakao. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Bilbao-Basurto. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Barakaldo-Sestao. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; OSI Barrualde-Galdakao. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

Tabla. Valoración de la seguridad comparada.

		MIRABEGRÓN	TOLTERODINA
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM		Perfil semejante reacciones, excepto menor frecuencia de sequedad de boca.	
TASA DE ABANDONOS	Abandonos por EA	No hay diferencias en los ensayos.	
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (Sí/No)	NO se puede usar.	NO
	Ancianos (Sí/No)	SI (aunque el porcentaje de pacientes de 65 años en los ensayos estaba en torno al 38%)	SI
	Embarazo (Sí/No) Lactancia (Sí/No)	NO	NO
	Comorbilidad: •Insuficiencia hepática (IH) •Insuficiencia renal (IR) •Otros	IH moderada: dosis 25 mg (no comercializada). IH grave o asociado a inh.CYP3A: no recomendado.  IR grave o leve-moderada con inh.CYP3A: dosis 25 mg (no comercializada). IR grave con inh.CYP3A: no recomendado.	IH grave: dosis 2 mg.  IR grave: dosis 2 mg.
INTERACCIONES		Con inh. potentes CYP3A4, ajustar la dosis o evitar según grado IR o IH.	Evitar con inh. potentes CYP3A4
		Precaución con medicamentos estrecho margen metabolizados CYP2D6.	No inhibe CYP2D6.
		Si administra digoxina, monitorizar niveles.	
EFECTO DE CLASE		-	-
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN		La administración de medio comprimido para conseguir dosis 25 mg cuando no se pueden partir.	NO
PLAN DE RIESGO		SI	SI
ALERTAS DE SEGURIDAD		No descrito	No descrito
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO		NO	SI

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref (3) Khullar V et al. European Urology 2013 ;63 :283 -95  178-CL-046 (EPAR)  <b>Financiado</b> Astellas	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con control activo tolterodina, multicéntrico No se realiza una comparación mirabegron/toltero dina.  <b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad del mirabegrón frente a placebo en pacientes con vejiga hiperactiva.	<b>N</b> = 1987 aleatorizados.  <b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes ≥ 18 años, con síntomas de vejiga hiperactiva durante al menos tres meses. Debían de tener una 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 de exclusión:</b> incontinencia de stress significativa o mixta con predominio de stress, volumen orina/día >3.000 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/antiespasmódicos, sustratos CYP2D6, inhibidores potentes CYP3A4, antibióticos/ antivirales, antifúngicos, cisaprida, metoclopramida, nefazodona)	<b>Aleatorizados</b> Mirabegrón 50 mg n = 497 Mirabegrón 100 mg n = 498 Placebo n= 497 Tolterodina SR 4 mg n = 495  <b>Población                      incontinentes                      considerada en                      variable (1ª):</b>  Mirabegrón 50 mg n = 293 Mirabegrón 100 mg n = 281 Placebo n= 291 Tolterodina SR 4 mg n = 300  Duración: 12 semanas	<b>Variables principales:</b> Cambio desde el nivel basal en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas  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>  Cambio desde el nivel basal volumen orina ml/micción  Cambio desde el nivel basal nº episodios urgencia (grado 3-4)/24h  3. Respondedores % (cero episodios incontinencia)  <b>Pérdidas:</b>	<b>Variables principales:</b> Mirabegrón 50 mg: -1,57* (-1,79 a -1,35 ) Mirabegrón 100 mg: -1,46* (-1,68 a -1,23 ) Tolterodina: -1,27 (-1,49 a -1,05) Placebo: -1,17 (-1,39 a -0,95)  Mirabegrón 50 mg: -1,93* (-2,15 a -1,72) Mirabegrón 100 mg: -1,77* (-1,99 a -1,56 ) Tolterodina: -1,59 (-1,80 a -1,37) Placebo: -1,34 (-1,55 a -1,12) * diferencia estadísticamente significativa frente placebo  Mirabegrón 50 mg: 24,2* (20,3 a 28,2) Mirabegrón 100 mg: 25,6* (21,6 a 29,5) Tolterodina: 25,0* (21,1 a 28,9) Placebo: 12,3 (8,4 a 16,3)  Mirabegrón 50 mg: -2,25* Mirabegrón 100 mg: -1,96 Tolterodina: -2,07* Placebo: -1,65  * diferencia estadísticamente significativa frente placebo  Mirabegrón 50 mg: 45,1 Mirabegrón 100 mg: 43,8 Tolterodina: 47,3 Placebo: 40,5  Abandonos por efectos adversos Mirabegrón 50 mg: 4,9% Mirabegrón 100 mg: 3,2% Tolterodina: 4,4% Placebo: 2,6%	<b>Total: 4 puntos</b>  Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Enmascaramiento: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref (4) Nitti VW et al. J Urol 2013 ;189 :13 88-95  178-CL-047 (EPAR)  <b>Financiado</b> Astellas	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.  <b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad del mirabegrón frente a placebo en pacientes con vejiga hiperactiva.	<b>N</b> = 1329 aleatorizados.  <b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes ≥ 18 años, con síntomas de vejiga hiperactiva durante al menos tres meses. Debían de tener una 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 de exclusión:</b> incontinencia de stress significativa o mixta con predominio de stress, con sondaje permanente o intermitente, evidencia de infección urinaria, inflamación crónica, piedras en la vesícula, radioterapia pélvica previa o carcinoma de los órganos pélvicos, hipertensión grave, en tratamiento farmacológico para la vejiga hiperactiva	<b>Aleatorizados</b> Mirabegrón 50 mg n = 442 Mirabegrón 100 mg n = 433 Placebo n= 454  <b>Población                      incontinentes                      considerada en                      variable (1ª):</b>  Mirabegrón 50 mg n = 312 Mirabegrón 100 mg n = 296 Placebo n= 325  Duración: 12 semanas	<b>Variables principales:</b> Cambio desde el nivel basal en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas  Cambio desde el nivel basal en el número medio de micciones en 24 horas  <b>Variables secundarias:</b> Cambio desde el nivel basal volumen orina ml/micción  Cambio desde el nivel basal nº episodios urgencia (grado 3-4)/24h  Respondedores % (cero episodios incontinencia)  <b>Pérdidas:</b>	Mirabegrón 50 mg: -1,47* (-1,69 a -1,25) Mirabegrón 100 mg: -1,63* (-1,86 a -1,40) Placebo: -1,13 (-1,35 a -0,91)  Mirabegrón 50 mg: -1,66* (-1,92 a -1,40) Mirabegrón 100 mg: -1,75* (-2,01 a -1,48) Placebo: -1,05 (-1,31 a -0,79)  * diferencia estadísticamente significativa frente placebo  Mirabegrón 50 mg: 18,2* (13,4 a 22,9) Mirabegrón 100 mg: 18,0* (13,1 a 22,8) Placebo: 7,0 (2,3 a 11,7)  Mirabegrón 50 mg: -1,57 (-1,89 a -1,25) * Mirabegrón 100 mg: -1,76 (-2,09 a -1,44)* Placebo: -0,82 (-1,13 a -0,50)  * diferencia estadísticamente significativa frente placebo  Mirabegrón 50 mg: 40,7 Mirabegrón 100 mg: 49,0* Placebo: 33,8 * diferencia estadísticamente significativa frente placebo (datos obtenidos EPAR)  Abandonos por efectos adversos Mirabegrón 50 mg: 4,1% Mirabegrón 100 mg: 4,4% Placebo: 3,7%	<b>Total: 4 puntos</b>  Aleatorizado: 1 Doble ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Enmascaramiento: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref (5) Herschorn S et al. Urology 2013 ;82(2) :3 13-320  178-CL-074 (EPAR)  <b>Financiado</b> Astellas	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.  <b>Objetivo:</b> Evaluar la eficacia y seguridad del mirabegrón frente a placebo en pacientes con vejiga hiperactiva.	N = 1306 aleatorizados.  <b>Criterios de inclusión:</b> Pacientes ≥ 18 años, con síntomas de vejiga hiperactiva durante al menos tres meses. Debían de tener una 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 de exclusión:</b> incontinencia de stress significativa o mixta con predominio de stress, volumen orina/día >3000 ml.	<b>Aleatorizados</b> Mirabegrón 25 mg n = 433 Mirabegrón 50 mg n = 440 Placebo n= 433  <b>Población                      incontinentes                      considerada en                      variable (1ª):</b>  Mirabegrón 25 mg n = 254 Mirabegrón 50 mg n = 257 Placebo n= 262  Duración: 12 semanas	<b>VARIABLES principales:</b> Cambio desde el nivel basal en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas  Cambio desde el nivel basal en el número medio de micciones en 24 horas  <b>VARIABLES secundarias:</b>  Cambio desde el nivel basal volumen orina ml/micción  Cambio desde el nivel basal nº episodios urgencia (grado 3-4)/24 h  Respondedores % (cero episodios incontinencia)  <b>Pérdidas:</b>	Mirabegrón 25 mg: -1,36* (-1,60 a -1,11) Mirabegrón 50 mg: -1,38* (-1,62 a -1,14) Placebo: -0,96 (-1,19 a -0,72)  Mirabegrón 25 mg: -1,65* (-1,90 a -1,41) Mirabegrón 50 mg: -1,60* (-1,84 a -1,36) Placebo: -1,18 (-1,42 a -0,94)  * diferencia estadísticamente significativa frente placebo (datos obtenidos ref. 2 EPAR)  Mirabegrón 25 mg dif Pbo: 4,6 (- 1,6 a 10,8) Mirabegrón 50 mg dif Pbo: 12,4* (6,3 a 18,6)  Mirabegrón 25 mg dif Pbo: -0,33 (-0,76 a 0,10) Mirabegrón 50 mg dif Pbo: -0,59* (-1,01 a -0,16)  * diferencia estadísticamente significativa frente placebo  Mirabegrón 25 mg: 45,7 Mirabegrón 50 mg: 47,1 Placebo: 39,7  Abandonos por efectos adversos Mirabegrón 25 mg: 3,9% Mirabegrón 50 mg: 2,7% Placebo: 3,5%	<b>Total: 3 puntos</b>  Aleatorizado: 1 Doble ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Enmascaramiento: 0

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