

**COMITÉ DE EVALUACIÓN
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN**

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	MIRABEGRON
Nombre comercial y presentaciones	Betmiga (Astellas Pharma S.A.) 50 mg 30 comprimidos liberación prolongada (45,12 ”)
Grupo terapéutico	G04BD Antiespasmódicos urinarios
Código ATC	G04BD12
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Procedimiento centralizado
Fecha de comercialización	Abril 2014
Fecha de evaluación	Junio 2014

INDICACIONES¹

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.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

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.

FARMACOCINÉTICA¹

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 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 horas. Se elimina el 55% en orina (25% inalterado) y el 34% en heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

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

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 CYP4A3:

Inhibidores potentes del CYP3A4^r

		Sin inhibidor	Con inhibidor
Insuficiencia renal *	Leve	50 mg	25 mg [§]
	Moderada	50 mg	25 mg [§]
	Grave	25 mg [§]	No recomendada
Insuficiencia hepática [«]	Leve	50 mg	25 mg [§]
	Moderada	25 mg [§]	No recomendada

* Leve: TFG de 60 a 89 ml/min/1,73 m²; moderada: TFG de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; grave: TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m².

[«] Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B.

^r Inhibidores potentes del CYP3A4: itraconazol, ketoconazol, claritromicina, ritonavir.

[§] Dosis no comercializada actualmente y los comprimidos de 50 mg no se pueden partir.

Forma de administración

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.

EFICACIA CLÍNICA ²⁻⁵

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 (sólo el 38% \leq 65 años), con síntomas de vejiga hiperactiva durante al menos tres meses, su frecuencia urinaria media debía ser \leq 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 ml². También fueron excluidos los pacientes con hipertensión grave y los pacientes con alteraciones clínicas del ECG.

Las variables co-primarias de eficacia fueron las mismas²:

- **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 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/m², en los diferentes ensayos. Los participantes tenían una media de 11 a 12 micciones/24h, 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%^{3,5} en dos de los ensayos y en uno del 70%⁴. Entre el 49% y el 60% de los pacientes habían estado en tratamiento previo con anticolinérgicos².

El número de pacientes incluidos en los tres ensayos fue 4.622. En los ensayos se comparaba el mirabegrón comprimidos OCAS (sistema oral de absorción controlada) de 25, 50 y 100 mg 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 ello³.

Resultados de los ensayos clínicos

	Khullar V ³				Nitti VW ⁴			Herschorn S ⁵	
	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: -0,34⁴, -0,41³ y -0,42⁵. Las diferencias entre tolterodina y placebo no fueron estadísticamente significativas -0,10³.

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: -0,42⁵, -0,60³ y -0,61⁴. Las diferencias entre tolterodina y placebo (-0,25) no fueron estadísticamente significativas³.

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%)³; 40,7% frente a 33,8%²; 47,1% frente a 39,7%⁵. 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 paciente (parte de los cuales provenían de estudios previos) y con tres ramas mirabegrón 50 y 100 mg y tolterodina SR 4 mg, incluyó también variables secundarias de eficacia⁶. La reducción en el número de episodios de incontinencia/24h fue con mirabegrón 50 mg -1,01 y con tolterodina -1,26. El cambio en el número de micciones/24h fue con

mirabegrón 50 mg -1,27 y con tolterodina -1,39. 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 esta dosis no está autorizada, en los ensayos no se ha observado una mayor eficacia de esta dosis respecto a la de 50 mg.

Algunas de las limitaciones de los ensayos realizados son:

- 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 con 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%)¹.

Se ha publicado también un ensayo⁶ 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.

Contraindicaciones¹

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Precauciones¹

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.

Utilización en grupos especiales¹

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 m² o hemodiálisis). En insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) 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

No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años.

Ancianos

No existen recomendaciones especiales.

Interacciones¹

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 m²) 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 m²) 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 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 EMA¹

El plan de riesgos de la EMA incluye dos riesgos importantes identificados (incremento de la frecuencia cardiaca y taquicardia, y reacciones de hipersensibilidad) y 5 riesgos importantes potenciales (prolongación QT, hipertensión, infecciones del tracto urinario, toxicidad embriofetal 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 cardiaca, en pediatría y si existe 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.

Tabla. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA

		NUEVO FÁRMACO Mirabegrón 50 mg	COMPARADOR/ES Tolterodina 4 mg
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados (superior, semejante, inferior)	Perfil semejante reacciones, excepto frecuencia sequedad de boca.	
TASA DE ABANDONOS	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs	No hay diferencias en los ECA.	
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños (SI/NO)	NO	NO
	Ancianos (SI/NO)**	SI	SI
	Embarazo (SI/NO)	NO	NO
	Lactancia (SI/NO)	NO	NO
	Comorbilidad: "Insuficiencia hepática (IH) "Insuficiencia renal (IR) "Otros	IH moderada dosis 25 mg*. IH grave o asociado a inh.CYP3A no recomendado. IR grave o leve-moderada con inh.CYP3A dosis 25 mg*. IR grave con inh.CYP3A no recomendado.	IH grave dosis 2 mg. IR grave dosis 2 mg.

INTERACCIONES	Impacto sobre la salud	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	SI/NO (describir)		
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración	La administración de medio comprimido para conseguir dosis 25 mg cuando no se pueden partir.	No
PLAN DE RIESGOS		Si	
ALERTAS DE SEGURIDAD		No descrito	No descrito
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO	Si/No (describir fuente)	NO	SI

*Dosis 25 mg no comercializada. Los comprimidos de 50 mg no se pueden partir.

** El porcentaje de pacientes de 65 años en los ensayos estaba en torno al 38%.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Trosipio, oxibutinina, tolterodina, solifenacina, fesoterodina

Eficacia: SIMILAR

Por comparaciones indirectas, parece que la magnitud del efecto de mirabegrón es similar a otros fármacos utilizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva⁷.

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

Seguridad: INFORMACIÓN INSUFICIENTE.

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.

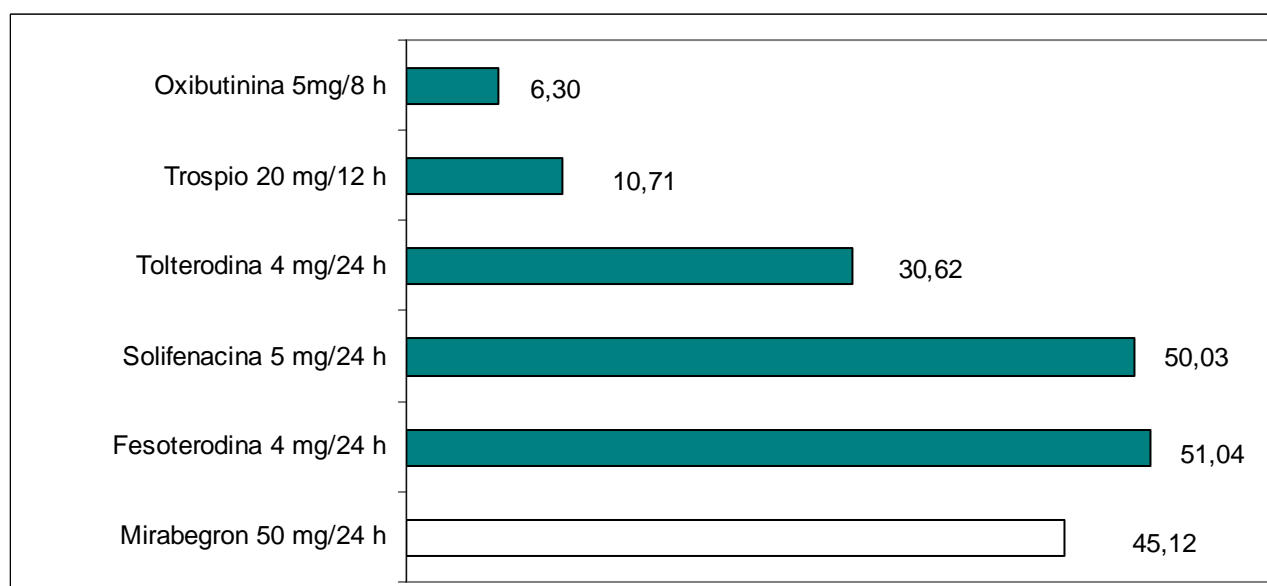
Pauta: MEJOR/SIMILAR

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

Coste: SUPERIOR/SIMILAR.

Principio activo y dosis	Presentación	PVP (€)	Coste tratamiento-día (€)
Mirabegrón 50 mg/día	Betmiga® 50 mg comp lib prolon	45,12	1,50
Oxibutinina 5 mg/8h	Ditropan® Dresplan® 5 mg 60 comp	4,15	0,21
Trospio 20 mg/12 h	Uraplex® 20 mg 60 Comp	10,71	0,36
Tolterodina 4 mg/día	Tolterodina Neo EFG 4 mg 28 cap lib prolon	28,58	1,02
Solifenacina 5 mg/día	Vesicare® 5 mg 30 comp	50,03	1,67
Fesoterodina 4 mg/día	Toviaz® 4 mg 28 comp lib prolon	47,64	1,70

Fuente: Nomenclátor Alcantara, febrero 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 patologías⁸. 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 vesical, 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 farmacológico⁹. 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 beta₃ 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 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/24h.

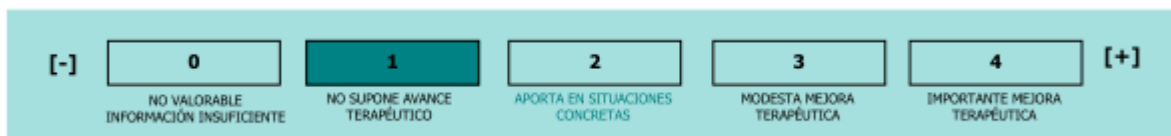
No se han realizado ensayos comparativos frente a los anticolinérgicos. No parece haber diferencias de eficacia aunque sí tiene un perfil de efectos adversos algo diferente, pero no necesariamente mejor. Produce menor sequedad de boca que la tolterodina pero sin diferencias en el número de abandonos 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.

En todo caso su efecto es clínicamente irrelevante, si a eso le añadimos los riesgos cardiacos y de infecciones urinarias, además de la incertidumbre sobre su seguridad a largo plazo, hace difícil justificar su uso.

CONCLUSIONES

- El mirabegrón es el primero de una nueva clase de fármacos, agonista de los receptores beta₃ adrenérgicos.
- No hay ensayos clínicos comparativos con los fármacos 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 cuanto a su perfil de efectos adversos produce menos sequedad de boca que la tolterodina, 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.

FRASE RESUMEN: Í Por su limitada eficacia clínica, no aporta ventajas en el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva Í .

CALIFICACIÓN: Í NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICÓÍ.

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.

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, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Fernando Sebastián. Director de Coordinación Asistencial. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Betmiga[®]. Laboratório Astellas Pharma Europe B.V. 2012
2. European Public Assessment Report: Scientific discussion for Betmiga. Procedure No. EMEA/H/C/002388. 2013. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/> [consultado julio 2014]
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. Chappel 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. Shamliyan Wyman JF, Ramakrishnan R, Sainfort Fo, Kane RL. Benefits and Harms of Pharmacologic Treatment for Urinary Incontinence in WomenA 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 6 de marzo de 2013).

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref (3) Khullar V et al. European Urology 2013 ;63 :283-95</p> <p>Financiado Astellas</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con control activo tolterodina, multicéntrico No se realiza una comparación mirabegron/tolterodina.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del mirabegrón</p>	<p>Criterios de inclusión: Pacientes \geq 18 años, con síntomas de vejiga hiperactiva durante al menos tres meses. Debían de tener una frecuencia urinaria media \approx 8 veces/24 h y al menos 3 episodios de urgencia con o sin incontinencia urinaria, recogidos en un diario miccional de tres días.</p> <p>Criterios de exclusión: incontinencia de stress significativa o mixta con predominio de stress, volumen orina/día $>$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/antiespasmódicos, sustratos CYP2D6, inhibidores potentes CYP3A4, antibióticos/antivirales, antifúngicos, cisaprida, metoclopramida, nefazodona)</p> <p>Mirabegron 50 mg n = 497 Mirabegron 100 mg n = 498 Placebo n= 497 Tolterodina SR 4 mg n = 495</p> <p>Duración: 12 semanas</p>	<p>Variables principales: 1. Cambio desde el nivel basal en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas</p> <p>2. Cambio desde el nivel basal en el número medio de micciones en 24 horas</p> <p>Basadas ambas en un diario miccional de 3 días.</p> <p>Variables secundarias: 1. Cambio desde el nivel basal volumen orina ml/micción</p> <p>2. Cambio desde el nivel basal nº episodios urgencia (grado 3- 4)</p> <p>3. Porcentaje de respondedores (cero episodios incontinencia al final del tratamiento)</p>	<p>Variables principales: 1. Mirabegron 50 mg: -1,57* (-1,35 a - 1,79) Mirabegron 100 mg: -1,46* (-1,23 a - 1,68) Tolterodina: -1,27 (-1,05 a -1,49) Placebo: -1,17 (-0,95 a -1,39)</p> <p>2. Mirabegron 50 mg: -1,93* (-1,72 -2,15) Mirabegron 100 mg: -1,77* (-1,56 a - 1,99) Tolterodina: -1,59 (-1,37 a -1,80) Placebo: -1,34 (-1,12 a -1,55)</p> <p>* diferencia estadísticamente significativa frente placebo</p> <p>Variables secundarias: 1. Mirabegron 50 mg: 24,2* (20,3 a 28,2) Mirabegron 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)</p> <p>2. Mirabegron 50 mg: -2,25* Mirabegron 100 mg: -1,96 Tolterodina: -2,07* Placebo: -1,65</p> <p>3. Mirabegron 50 mg: 45,1% Mirabegron 100 mg: 43,8% Tolterodina: 47,3% Placebo: 40,5%</p> <p>* diferencia estadísticamente significativa frente placebo</p> <p>Abandonos por efectos adversos Mirabegron 50 mg: 4,9% Mirabegron 100 mg: 3,2% Tolterodina: 4,4% Placebo: 2,6%</p>		<p>Total: 4</p> <p>Aleatoriz.: 1+1</p> <p>Ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref (4) Nitti VW et al. J Urol 2013 ; 189:1388-95 63 :283-95</p> <p>Financiado Astellas</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del mirabegrón</p>	<p>Criterios de inclusión: 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.</p> <p>Criterios de exclusión: 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</p> <p>Mirabegron 50 mg n = 442 Mirabegron 100 mg n = 433 Placebo n= 454</p> <p>Duración: 12 semanas</p>	<p>Variables principales:</p> <p>1. Cambio desde el nivel basal en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas</p> <p>2. Cambio desde el nivel basal en el número medio de micciones en 24 horas</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>1. Cambio desde el nivel basal volumen orina ml/micción</p> <p>2. Cambio desde el nivel basal nº episodios urgencia (grado 3- 4)</p> <p>3. Respondedores (cero episodios incontinencia)</p>	<p>Variables principales:</p> <p>1. Mirabegron 50 mg: -1,47* (-1,25 a - 1,69) Mirabegron 100 mg: -1,63* (-1,40 a - 1,86) Placebo: -1,13 (-0,91 a -1,35)</p> <p>2. Mirabegron 50 mg: -1,66* (-1,40 -1,92) Mirabegron 100 mg: -1,75* (-1,48 a - 2,01) Placebo: -1,05 (-0,79 a -1,31)</p> <p>* diferencia estadísticamente significativa frente placebo</p> <p>Variables secundarias:</p> <p>1. Mirabegron 50 mg: 18,2* (13,4 a 22,9) Mirabegron 100 mg: 18,0* (13,1 a 22,8) Placebo: 7,0 (2,3 a 11,7)</p> <p>2. Mirabegron 50 mg: -1,57 (-1,25 a -1,89) * Mirabegron 100 mg: -1,76 (-1,44 a - 2,09)* Placebo: -0,82 (-0,50 a -1,13)</p> <p>3. Mirabegron 50 mg: 40,7 Mirabegron 100 mg: 49,0* Placebo: 33,8</p> <p>* diferencia estadísticamente significativa frente placebo</p> <p>Abandonos por efectos adversos Mirabegron 50 mg: 4,1% Mirabegron 100 mg: 4,4% Placebo: 3,7%</p>		<p>Total: 4</p> <p>Aleatoriz.: 1+1</p> <p>Ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p>

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada y Pauta de tratamiento (Criterios de inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Ref (5) Herschorn S et al. Urology 2013 ;82(2) :313-320 Financiado Astellas	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico. Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del mirabegrón	Criterios de inclusión: Pacientes \geq 18 años, con síntomas de vejiga hiperactiva durante al menos tres meses. Debían de tener 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 tres días. Criterios de exclusión: incontinencia de stress significativa o mixta con predominio de stress, volumen orina/día >3000 ml. Mirabegron 25 mg n = 432 Mirabegron 50 mg n = 440 Placebo n= 433 Duración: 12 semanas	Variabes principales: 1. Cambio desde el nivel basal en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas 2. Cambio desde el nivel basal en el número medio de micciones en 24 horas Variabes secundarias: 1. Cambio desde el nivel basal volumen orina ml/micción 2. Cambio desde el nivel basal nº episodios urgencia (grado 3- 4) 3. Respondedores % (cero episodios incontinencia)	Variabes principales: 1. Mirabegron 25 mg: -1,36* (-1,14 a - 1,60) Mirabegron 50 mg: -1,38* (-1,14 a - 1,62) Placebo: -0,96 (-0,72 a -1,19) 2. Mirabegron 25 mg: -1,65* (-1,41 a - 1,90) Mirabegron 50 mg: -1,60* (-1,36 a -1,84) Placebo: -1,18 (-0,94 a -1,42) * diferencia estadísticamente significativa frente placebo Variabes secundarias: 1. Mirabegron 25 mg dif Pbo: 4,6 (- 1,6 a 10,8) Mirabegron 50 mg dif Pbo: 12,4* (6,3 a 18,6) 2. Mirabegron 25 mg dif Pbo: -0,33 (- 0,10 a -0,76) Mirabegron 50 mg dif Pbo: -0,59* (-0,16 a -1,01) 3. Mirabegron 25 mg: 45,7 Mirabegron 50 mg: 47,1 Placebo: 39,7 * diferencia estadísticamente significativa frente placebo		Total: 3 Aleatoriz.: 1 Ciego: 1 Pérdidas: 1