

## MIRABEGRON

Vila Torres E. S<sup>o</sup> de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Ciudad Real  
Quero González P. S<sup>o</sup> de Farmacia. Gerencia de Atención Integrada de Valdepeñas

Mirabegron es el primer agonista beta 3 adrenérgico autorizado para el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria de urgencia en pacientes adultos con síndrome de vejiga hiperactiva. Los fármacos anticolinérgicos con efectos antimuscarínicos han sido la estrategia farmacoterapéutica utilizada tradicionalmente.

### INDICACIONES

Mirabegron (MRB) está indicado 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 (VH)<sup>1</sup>.

### POSOLÓGIA

La dosis recomendada es un comprimido de liberación prolongada de 50 mg una vez al día con o sin alimentos. Debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar.

Requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A que incrementan la exposición a MRB.

**Tabla-1: Dosis diarias recomendadas MRB (mg) en insuficiencia renal o hepática<sup>1</sup>**

	Inhibidores potentes del CYP3A	
	SIN	CON
TFG: 30 a 89	50	25
TFG: 15 a 29	25	No recomendado
TFG: <15 o HD	No recomendado	
Child-Pugh Clase A	50	25
Child-Pugh Clase B	25	No recomendado
Child-Pugh Clase C	No recomendado	

TFG: Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)  
HD: hemodiálisis

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

MRB es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico. Actúa potenciando la función de llenado vesical al inducir la activación de este receptor en la musculatura de la vejiga y, por tanto, la relajación del músculo detrusor.

Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 3 y 4 horas tras la administración oral. Y las concentraciones en estado estacionario se consiguen en los 7 días siguientes a la administración de MRB una vez al día<sup>1</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de MRB se ha evaluado en tres ensayos clínicos pivotaes<sup>2,3,4</sup> fase III, doble ciego, aleatorizados, de grupos paralelos, controlados con placebo y 12 semanas de duración. Se incluyeron pacientes adultos con síntomas de VH al menos durante 3 meses, con una media en la frecuencia de micción de 8 veces/día y al menos 3 episodios de urgencia (grado 3-4) con o sin incontinencia en un período de tres días. Entre los criterios de exclusión, pacientes con incontinencia de estrés o mixta con predominio de estrés, un vo-

lumen total medio diario de orina > 3L o hipertensión severa. El total de pacientes incluidos en los tres ensayos fue 4622, con un 72% de mujeres, una edad media entre 59-61 años y aproximadamente un 52% de pacientes tratados previamente con antimuscarínicos<sup>1</sup>. Los ensayos comparaban MRB a dosis de 25, 50 y 100mg frente a placebo. En uno de los estudios<sup>2</sup>, 495 pacientes recibieron un control activo (tolterodina de liberación prolongada 4 mg/día) que no fue comparado directamente con MRB sino con placebo.

Para valorar la eficacia de MRB los pacientes completaron un diario miccional durante tres días antes de las visitas (semanas 0, 4, 8 y 12). Las variables principales de eficacia fueron el cambio desde valor basal hasta visita final en el número medio de episodios de incontinencia y micciones en 24 horas. El valor basal de estos parámetros fue similar en todos grupos (2-3 episodios incontinencia y 11-12 micciones/24 horas). El análisis conjunto de los tres estudios<sup>1,5</sup> mostró que MRB 50mg disminuye de forma estadísticamente significativa pero modesta el número de episodios de incontinencia/24h con una diferencia media respecto a placebo de -0,40 (IC95%: -0,58 a -0,21). Esta reducción fue de -0,57 (IC95%: -0,81 a -0,33) en los pacientes con tratamiento previo con antimuscarínicos para la VH y -0,70 (IC95%: -1,01 de -0,38) en los que previamente habían interrumpido los antimuscarínicos por efecto insuficiente. Dado que la incontinencia no era un criterio de inclusión, el análisis de esta variable se realizó en el subgrupo de pacientes con  $\geq 0,33$  episodios/24 h.

En cuanto a la frecuencia de micción, MRB 50mg disminuye de forma estadísticamente significativa el número de micciones/24h mostrando un beneficio modesto respecto placebo (-0,55; IC95%: -0,75 a -0,36). Esta reducción fue de -0,74 (IC95%: -1,01 a -0,47) en los pacientes con tratamiento previo antimuscarínico y -0,67 (IC95%: -0,99 a -0,36) en los que previamente habían interrumpido los antimuscarínicos por efecto insuficiente. En el estudio con control activo<sup>2</sup>, tolterodina 4mg no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo en estas variables principales pudiendo estar disminuida la magnitud de su efecto por la proporción de pacientes que habían discontinuado previamente el tratamiento con antimuscarínicos (48,6%) incluido por falta de eficacia.

MRB también mostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con placebo para variables secundarias como el volumen medio miccional (+11,9 mL), episodios de incontinencia de urgencia (-0,40 episodios/24h), episodios de urgencia grado 3-4 (-0,64 episodios/24h) o medidas de calidad de vida relacionada con la salud (satisfacción con el tratamiento y molestia de los síntomas)<sup>1,5</sup>.

MRB no mostró un efecto dosis-dependiente ya que la dosis de 100mg no obtuvo resultados superiores a la de 50mg y la dosis de 25mg mostró un menor efecto principalmente en variables secundarias. MRB fue eficaz en la semana 4 y se mantuvo durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. En un estudio<sup>6</sup> a largo

plazo se demostró que la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 1 año.

Un reciente metaanálisis <sup>7</sup> que incluyó 44 estudios y 27309 pacientes, mostró que MRB 50mg tiene una eficacia similar a la mayoría de antimuscarínicos, a excepción de solifenacina 10mg que fue más efectiva en la reducción de síntomas como la frecuencia urinaria o los episodios de incontinencia de urgencia.

## SEGURIDAD

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con MRB en los tres estudios de 12 semanas han sido taquicardia (1,2%) e infección del tracto urinario (2,9%); entre las graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%)<sup>1</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes observadas durante el estudio <sup>6</sup> de 1 año fueron hipertensión, sequedad de boca, estreñimiento y dolor de cabeza con una incidencia similar entre los grupos MRB 50mg y tolterodina 4mg a excepción de la sequedad de boca que fue mayor en el grupo de tolterodina (8,6% vs 2,8%). MRB mostró menor incidencia de sequedad de boca que los antimuscarínicos incluidos en el metaanálisis<sup>7</sup> comparativo.

Precauciones especiales de empleo:

- prolongación congénita o adquirida del intervalo QT.
- hipertensión.
- pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes que toman antimuscarínicos para la VH.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

La primera opción de tratamiento en la incontinencia urinaria de urgencia/VH son las intervenciones sobre el estilo de vida y, las terapias conductuales y físicas. Cuando estos métodos no son efectivos se considera el tratamiento farmacológico. Según las guías clínicas <sup>8,9</sup> los fármacos antimuscarínicos son de primera elección. MRB no ha sido comparado directamente frente a los antimuscarínicos y ha demostrado una mejora frente a placebo en las variables principales de los EC <sup>2,3,4</sup> clínicamente irrelevante. MRB supone una alternativa para pacientes en los que los antimuscarínicos no han sido efectivos o han sido mal tolerados <sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

1. MRB es el primer fármaco de una nueva clase terapéutica en el tratamiento de la VH.
2. Comparaciones indirectas de MRB frente a los fármacos antimuscarínicos muestran un perfil de eficacia similar para tratar los síntomas de la vejiga hiperactiva pero con una menor incidencia de sequedad de boca.
3. Las reacciones adversas más frecuentes son taquicardia e infección del tracto urinario. Se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo.
4. MRB es una alternativa a los antimuscarínicos para pacientes en los que no han sido efectivos o son mal tolerados.

**Presentaciones:** Betmiga® 50 mg 30 comprimidos de liberación prolongada (45,12 €).

**Grupo terapéutico:** G04BD. Antiespasmódicos urinarios.

**Condiciones de dispensación:** Receta médica.

## COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Mirabegron 50 mg/24 horas	1.50 €
Oxibutinina 5 mg/8 horas	0,21 €
Trospio 20 mg/12 horas	0,36 €
Tolterodina 4 mg LR/24 horas	1.02 €
Oxibutinina transdérmica 3,9 mg/2 veces por semana	1.50 €
Solifenacina 5 mg/24 horas	1,67 €
Fesoterodina 4 mg/24 horas	1,70 €
Fesoterodina 8 mg/24 horas	2.72 €

Fuente: Nomenclátor de Facturación diciembre 2014

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Betmiga®. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002388/WC500137309.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002388/WC500137309.pdf) . (consultado en Noviembre 2014)
2. 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.
3. 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.
4. Herschorn S et al. A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the  $\beta$ adrenoceptor adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology.* 2013;82(2):313-20.
5. EMA. EPAR Betmiga®: mirabegron. Procedure No. EMEA/H/C/002388. <http://www.ema.europa.eu>
6. 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.
7. Maman et al. Comparative efficacy and safety of medical treatments for the management of overactive bladder: a systematic literature review and mixed treatment comparison. *European urology.* 2014; 65:755-765.
8. Guía Vejiga Hiperactiva de la AEU. Disponible en: <http://www.aeu.es/UserFiles/files/GuiaVejigaHiperactivaAEU.pdf>
9. Lucas MG, Bedretinova D, Bosch JL, et al. Guidelines on urinary incontinence. *European Association of Urology (EAU);* 2014. Disponible en: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/20%20Urinary%20Incontinence\\_LR.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/20%20Urinary%20Incontinence_LR.pdf)
10. NICE. Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. *Technology appraisal guidance* 290. June 2013.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCOAM.



Edita SESCOAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCOAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012