

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mirabegrón Normon 50 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 50 mg de mirabegrón.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimidos amarillos, elípticos, marcados con «MRB» en una cara y anónimos en la otra, con unas dimensiones de 12,0 mm ± 10% x 6,0 mm ± 10%.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluidos pacientes de edad avanzada)

La dosis recomendada es de 50 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en estas poblaciones de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2).

En la siguiente tabla se incluyen las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Tabla 1: Dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y en presencia de inhibidores potentes del CYP3A

| | | Inhibidores potentes del CYP3A ⁽³⁾ | |
|---------------------------------------|----------|---|----------------|
| | | Sin inhibidor | Con inhibidor |
| Insuficiencia renal ⁽¹⁾ | Leve | 50 mg | 25 mg |
| | Moderada | 50 mg | 25 mg |
| | Grave | 25 mg | No recomendado |
| Insuficiencia hepática ⁽²⁾ | Leve | 50 mg | 25 mg |
| | Moderada | 25 mg | No recomendado |

1. 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.

2. Leve: Child-Pugh Clase A; Moderada: Child-Pugh Clase B.
3. Inhibidores potentes del CYP3A ver sección 4.5

Sexo

No es necesario ajustar la dosis en función del sexo.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de mirabegrón en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

El comprimido debe tomarse con líquido, debe tragarse entero sin masticar, partir ni machacar. Puede tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipertensión grave no controlada, definida como presión arterial sistólica ≥ 180 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal

No se ha estudiado mirabegrón en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. Los datos son limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG 15 a 29 ml/min/1,73 m²); en base a un estudio farmacocinético (ver sección 5.2) se recomienda en esta población una reducción de la dosis a 25 mg. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado mirabegrón en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) y, por tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes. No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) que reciben de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver sección 4.5).

Hipertensión

Mirabegrón puede aumentar la presión arterial. Se debe medir la presión arterial al comienzo y periódicamente durante el tratamiento con mirabegrón, especialmente en pacientes con hipertensión.

Los datos son limitados en pacientes con hipertensión en estadio 2 (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 100 mm Hg).

Pacientes con prolongación congénita o adquirida del intervalo QT

Mirabegrón, a dosis terapéuticas, no ha demostrado prolongación del intervalo QT clínicamente relevante en los ensayos clínicos (ver sección 5.1). Sin embargo, ya que en estos ensayos no se incluyeron pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o pacientes que estuvieran tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, se desconoce el efecto de mirabegrón en estos pacientes. Se debe tener precaución cuando se administre mirabegrón en estos pacientes.

Pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga y pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la VH

Se ha notificado retención urinaria en pacientes con obstrucción de la salida de la vejiga (BOO por sus siglas en inglés) y en pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para la VH en la experiencia post-comercialización en pacientes que toman mirabegrón. Un estudio clínico controlado de seguridad en pacientes con BOO no demostró aumento de la retención urinaria en pacientes tratados con mirabegrón; sin embargo, mirabegrón se debe administrar con precaución a pacientes con BOO clínicamente significativa. Mirabegrón además se debe administrar con precaución a pacientes que toman medicamentos antimuscarínicos para el tratamiento de la VH.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Datos *in vitro*

Mirabegrón se transporta y se metaboliza a través de múltiples vías. Mirabegrón es un sustrato para citocromo P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilcolinesterasa, uridina difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT), transportador de flujo de glicoproteína P (P-gp) y de los transportadores de influjo de los cationes orgánicos (OCT) OCT1, OCT2 y OCT3. Los estudios de mirabegrón en microsomas hepáticos humanos y enzimas CYP humanas recombinantes mostraron que mirabegrón es un inhibidor moderado y tiempo-dependiente de CYP2D6 y un inhibidor débil del CYP3A. Mirabegrón inhibía el transporte de fármacos mediado por P-gp a concentraciones elevadas.

Datos *in vivo*

Interacciones farmacológicas

El efecto de los fármacos administrados conjuntamente sobre la farmacocinética de mirabegrón y el efecto de mirabegrón sobre la farmacocinética de otros medicamentos fue estudiado en estudios de dosis única y de dosis múltiples. La mayoría de las interacciones farmacológicas fueron estudiadas usando una dosis de 100 mg de mirabegrón administrados como comprimidos con formulación de sistema oral de absorción controlada (OCAS). En los estudios de interacción de mirabegrón con metoprolol y con metformina se usaron 160 mg de mirabegrón de liberación inmediata (IR).

No se esperan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre mirabegrón y los medicamentos que inhiban, induzcan o sean sustrato para una de las isoenzimas de CYP o transportadores, excepto en el caso del efecto inhibidor de mirabegrón sobre el metabolismo de los sustratos del CYP2D6.

Efecto de los inhibidores enzimáticos

En voluntarios sanos, la exposición de mirabegrón (AUC) se incrementó 1,8 veces en presencia del potente inhibidor del CYP3A/P-gp, ketoconazol. No se requiere ajuste de dosis cuando mirabegrón se combina con inhibidores del citocromo CYP3A y/o P-gp. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal leve a 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 una vez al día con o sin alimentos (ver sección 4.2). No se recomienda mirabegrón en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) o en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B) que reciban de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A (ver secciones 4.2 y 4.4).

Efectos de los inductores enzimáticos

Las sustancias que son inductores del CYP3A o P-gp disminuyen las concentraciones plasmáticas de mirabegrón. No se requiere ajuste de dosis para mirabegrón cuando se administre con dosis terapéuticas de rifampicina u otros inductores del CYP3A o P-gp.

Efecto del polimorfismo de CYP2D6

El polimorfismo genético del CYP2D6 tiene un mínimo impacto sobre la exposición plasmática media a mirabegrón (ver sección 5.2). No se prevé la interacción de mirabegrón con un inhibidor conocido del CYP2D6, y no fue estudiada. No es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se administra con inhibidores del CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6.

Efecto de mirabegrón sobre los sustratos CYP2D6

En voluntarios sanos, la potencia inhibitoria de mirabegrón sobre CYP2D6 es moderada y la actividad del CYP2D6 se recupera dentro de los 15 días siguientes a la interrupción del tratamiento con mirabegrón. La administración de dosis múltiples de mirabegrón IR una vez al día resultó en un incremento del 90% en la $C_{máx}$ y en un incremento del 229% en el AUC de una dosis única de metoprolol. La administración de dosis múltiples de mirabegrón una vez al día resultó en un incremento del 79% en la $C_{máx}$ y en un incremento del 241% en el AUC de una dosis única de desipramina.

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 (por ejemplo, flecainida, propafenona) y antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, desipramina). También se recomienda precaución si mirabegrón se administra de forma concomitante con sustratos del CYP2D6 que son dosificados individualmente.

Efecto de mirabegrón en los transportadores

Mirabegrón es un inhibidor débil de P-gp. Mirabegrón aumentó la $C_{máx}$ y el AUC hasta un 29% y 27% respectivamente, de la digoxina, sustrato de P-gp en voluntarios sanos. Para los pacientes que están iniciando una combinación de mirabegrón y digoxina, debería prescribirse inicialmente la menor dosis de digoxina. Las concentraciones séricas de digoxina deben monitorizarse y utilizarse para valorar la dosis de digoxina con la que se obtiene el efecto clínico deseado. Se debería considerar el potencial de mirabegrón para la inhibición de P-gp cuando se combina mirabegrón con sustratos P-gp sensibles como por ejemplo dabigatran.

Otras interacciones

No se han observado interacciones clínicamente relevantes cuando se administra mirabegrón de forma concomitante con dosis terapéuticas de solifenacina, tamsulosina, warfarina, metformina o un anticonceptivo oral combinado que contenga etinilestradiol y levonorgestrel. No se recomienda ajuste de dosis.

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar mirabegrón en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de mirabegrón en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo.

Lactancia

Mirabegrón se excreta en la leche de roedores y, por tanto, se espera que esté presente en la leche humana (ver sección 5.3). No se han realizado estudios para evaluar el impacto de mirabegrón sobre la producción de leche en humanos, su presencia en la leche materna humana o sus efectos sobre el lactante.

Mirabegrón no debe administrarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se observaron efectos relacionados con el tratamiento de mirabegrón sobre la fertilidad en animales (ver sección 5.3). No se ha establecido el efecto de mirabegrón sobre la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de mirabegrón sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de mirabegrón se evaluó en 8.433 pacientes con VH, de los cuales 5.648 recibieron al menos una dosis de mirabegrón en el programa de desarrollo clínico fase 2/3 y 622 pacientes recibieron mirabegrón al menos durante 1 año (365 días). En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración, el 88% de los pacientes completó el tratamiento con este medicamento, y el 4% abandonó el estudio debido a acontecimientos adversos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

La mayoría de las reacciones adversas frecuentes referidas por los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg durante los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración son taquicardia e infecciones del tracto urinario. La frecuencia de taquicardia fue del 1,2% en los pacientes que recibieron mirabegrón 50 mg. La taquicardia indujo al abandono en el 0,1% de los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. La frecuencia de infecciones del tracto urinario fue del 2,9% en pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. Las infecciones del tracto urinario no indujeron la retirada de ninguno de los pacientes tratados con mirabegrón 50 mg. Entre las reacciones adversas graves se incluía la fibrilación auricular (0,2%).

Las reacciones adversas observadas durante el estudio con control activo (antimuscarínico) de 1 año de duración (largo plazo) fueron similares en tipo e intensidad a las observadas en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se reflejan las reacciones adversas observadas con mirabegrón en los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración.

La frecuencia de las reacciones adversas se define como sigue: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

| Clasificación de órganos del sistema MedDRA | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras | Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |
|--|--|--|--|----------------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Infección del tracto urinario | Infección vaginal Cistitis | | | |
| Trastornos psiquiátricos | | | | | Insomnio* Estado confusional* |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea* Mareo* | | | | |
| Trastornos oculares | | | Edema de párpados | | |
| Trastornos cardiacos | Taquicardia | Palpitación Fibrilación auricular | | | |
| Trastornos vasculares | | | | Crisis hipertensiva* | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas* Estreñimiento* Diarrea* | Dispepsia Gastritis | Edema labial | | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Urticaria Erupción Erupción macular Erupción papular Prurito | Vasculitis leucocitoclástica Púrpura Angioedema* | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Hinchazón de las articulaciones | | | |
| Trastornos renales y urinarios | | | Retención urinaria* | | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | Prurito vulvovaginal | | | |
| Exploraciones complementarias | | Aumento de la presión arterial Aumento niveles de GGT Aumento niveles de AST Aumento niveles de ALT | | | |

*Observadas durante la experiencia postcomercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Mirabegrón se ha administrado a voluntarios sanos a dosis únicas de hasta 400 mg. A esta dosis, entre los acontecimientos adversos notificados se incluyeron palpitaciones (1 de 6 sujetos) y aumentos de la frecuencia del pulso que excedía de 100 latidos por minuto (lpm) (3 de 6 sujetos). Dosis múltiples de mirabegrón de hasta 300 mg diarios durante 10 días mostraron aumentos en la frecuencia del pulso y en la presión arterial sistólica cuando se administraban a voluntarios sanos.

El tratamiento de la sobredosis debe ser sintomático y complementario. En caso de sobredosis, se recomienda realizar un seguimiento de la frecuencia del pulso, la presión arterial y el ECG.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Urológico, antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04BD12.

Mecanismo de acción

Mirabegrón es un agonista potente y selectivo del receptor beta 3 adrenérgico. Mirabegrón inducía relajación del músculo liso de la vejiga en tejido aislado de rata y humano, aumentaba las concentraciones del adenosin monofosfato cíclico (AMPC) en tejido de vejiga de rata y mostraba un efecto relajante de la vejiga en modelos funcionales de vejiga de rata. Mirabegrón aumentaba el volumen medio miccional y disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales, sin afectar a la presión de vaciado o la orina residual en modelos de hiperactividad de la vejiga en ratas. En un modelo en monos, mirabegrón mostró una disminución de la frecuencia de vaciado. Estos resultados indican que mirabegrón potencia la función de llenado de la orina estimulando los receptores beta 3 adrenérgicos en la vejiga.

Durante la fase de llenado de orina, cuando ésta se acumula en la vejiga, predomina la estimulación de la función simpática. Se libera noradrenalina de las terminaciones nerviosas, lo que induce predominantemente la activación del receptor beta adrenérgico en la musculatura de la vejiga y, por tanto, la relajación del músculo liso de la misma. Durante la fase de vaciado de la orina, la vejiga está predominantemente bajo el control del sistema nervioso parasimpático. La acetilcolina, liberada a partir de terminaciones nerviosas pélvicas, estimula a los receptores colinérgicos M2 y M3, induciendo la contracción de la vejiga. La activación de la vía M2 también inhibe el aumento de AMPC inducido por el receptor beta 3 adrenérgico. Por tanto, la estimulación del receptor beta 3 adrenérgico no debería interferir con el proceso de vaciado. Esto se confirmó en ratas con obstrucción parcial de la uretra, en las que mirabegrón disminuía la frecuencia de las contracciones no miccionales sin que afectara al volumen miccional, a la presión de vaciado o al volumen de orina residual.

Efectos farmacodinámicos

Urodinámica

Mirabegrón a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas en varones con síntomas del tracto urinario inferior (STUI) y obstrucción de la salida vesical (BOO) no mostró efecto sobre los parámetros de cistometría y era seguro y bien tolerado. Los efectos de mirabegrón sobre la velocidad de flujo máximo y la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo se evaluaron en un estudio

urodinámico compuesto por 200 pacientes varones con STUI y BOO. La administración de mirabegrón a dosis de 50 mg y 100 mg una vez al día durante 12 semanas no afectó de forma adversa a la velocidad de flujo máximo ni a la presión del detrusor a la velocidad de flujo máximo. En este estudio en pacientes varones con STUI/BOO, la media ajustada (SE) en el volumen residual postmiccional (ml) varió desde el inicio hasta el final del tratamiento: 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) para el placebo y los grupos de tratamiento de mirabegrón 50 mg y 100 mg.

Efecto sobre el intervalo QT

Mirabegrón a dosis de 50 mg o 100 mg no tenía efecto sobre el intervalo QT corregido individualmente en función de la frecuencia cardíaca (intervalo QTcI) cuando se evaluaba por sexos o como grupo completo.

En un estudio completo QT (TQT) (n=164 varones sanos y n=153 mujeres sanas con una edad media de 33 años) se evaluó el efecto de la administración repetida de mirabegrón por vía oral a la dosis indicada (50 mg una vez al día) y a dos dosis supraterapéuticas (100 y 200 mg una vez al día) sobre el intervalo QTcI. Las dosis supraterapéuticas representan aproximadamente 2,6 y 6,5 veces la exposición de la dosis terapéutica, respectivamente. Se usó como control positivo una dosis única de 400 mg de moxifloxacino. Cada nivel de dosis de mirabegrón y moxifloxacino se evaluó en grupos de tratamiento independientes incluido el control placebo (diseño cruzado paralelo). Tanto en los varones como en las mujeres que recibieron 50 mg y 100 mg de mirabegrón, el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral no excedía de 10 ms en ninguno de los puntos temporales para la diferencia media de tiempo equivalente más larga con respecto al placebo en el intervalo QTcI. En mujeres a las que se administró mirabegrón a dosis de 50 mg, la diferencia media con respecto al placebo en el intervalo QTcI a las 5 horas después de la dosis fue de 3,67 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 5,72 ms). En los varones, la diferencia fue de 2,89 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 4,90 ms). A una dosis de mirabegrón de 200 mg, el intervalo QTcI no excedía de 10 ms en ningún punto temporal en los varones, mientras que en las mujeres el límite superior del intervalo de confianza del 95% unilateral excedía de 10 ms entre las 0,5 y las 6 horas, con una diferencia máxima con respecto al placebo a las 5 horas donde el efecto medio fue de 10,42 ms (límite superior del IC del 95% unilateral 13,44 ms). Los resultados de QTcF y QTcIf coincidían con los de QTcI.

En este estudio TQT, mirabegrón aumentaba la frecuencia cardíaca en el ECG de forma dependiente de la dosis a lo largo del intervalo de dosis de 50 mg a 200 mg examinado. La diferencia media máxima con respecto al placebo en la frecuencia cardíaca oscilaba de 6,7 lpm con 50 mg de mirabegrón hasta 17,3 lpm con 200 mg de mirabegrón en sujetos sanos.

Efectos sobre la frecuencia del pulso y la presión arterial en pacientes con VH

En los pacientes con VH (media de edad de 59 años) pertenecientes a tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración que recibieron mirabegrón 50 mg una vez al día, se observó un aumento en la diferencia media con respecto al placebo de aproximadamente 1 lpm en la frecuencia del pulso y de aproximadamente 1 mm Hg o menos en la presión arterial sistólica/presión arterial diastólica (PAS/PAD). Los cambios en la frecuencia del pulso y en la presión arterial son reversibles tras la interrupción del tratamiento.

Efecto sobre la presión intraocular (PIO)

Dosis de 100 mg de mirabegrón una vez al día no aumentaban la PIO en sujetos sanos tras 56 días de tratamiento. En un estudio en fase 1 en el que se evaluó el efecto de mirabegrón sobre la PIO usando la tonometría de aplanación de Goldmann en 310 sujetos sanos, una dosis de 100 mg de mirabegrón no era inferior al placebo para la variable principal de la diferencia entre tratamientos en el cambio medio desde el inicio del estudio al día 56 en la PIO media por sujeto; el límite superior del IC del 95% bilateral para la diferencia entre tratamientos entre 100 mg de mirabegrón y placebo era de 0,3 mm Hg.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de mirabegrón se evaluó en tres estudios controlados con placebo, doble ciego, aleatorizados fase 3 de 12 semanas de duración para el tratamiento de la vejiga hiperactiva con síntomas de urgencia y frecuencia con o sin incontinencia. Se incluyeron pacientes mujeres (72%) y varones (28%) con una media

de edad de 59 años (intervalo de 18 a 95 años). La población del estudio estaba compuesta por aproximadamente el 48% de pacientes no tratados previamente con antimuscarínicos y aproximadamente el 52% de pacientes tratados previamente con medicamentos antimuscarínicos. En un estudio, 495 pacientes recibieron un control activo (tolterodina de liberación prolongada).

Las variables co-primarias de eficacia fueron (1) cambio desde el nivel basal hasta el final del tratamiento en el número medio de episodios de incontinencia durante 24 horas y (2) 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. Mirabegrón mostró mejoras estadísticamente significativas en comparación con el placebo tanto para las variables co-primarias como para las secundarias (ver tablas 2 y 3).

Tabla 2: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para estudios agrupados

| Parámetro | Estudios agrupados (046, 047, 074) | |
|--|------------------------------------|----------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria) | | |
| n | 878 | 862 |
| Media basal | 2,73 | 2,71 |
| Cambio medio respecto al basal† | -1,10 | -1,49 |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%) | -- | -0,40 (-0,58, -0,21) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001# |
| Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria) | | |
| n | 1.328 | 1.324 |
| Media basal | 11,58 | 11,70 |
| Cambio medio respecto al basal† | -1,20 | -1,75 |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%) | -- | -0,55 (-0,75, -0,36) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001# |
| Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario) | | |
| n | 1.328 | 1.322 |
| Media basal | 159,2 | 159,0 |
| Cambio medio respecto al basal† | 9,4 | 21,4 |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%) | -- | 11,9 (8,3, 15,5) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001# |
| Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario) | | |
| n | 1.325 | 1.323 |
| Media basal | 2,39 | 2,42 |
| Cambio medio respecto al basal† | -0,15 | -0,26 |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%) | -- | -0,11 (-0,16, -0,07) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001# |
| Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario) | | |
| n | 858 | 834 |
| Media basal | 2,42 | 2,42 |
| Cambio medio respecto al basal† | -0,98 | -1,38 |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%) | -- | -0,40 (-0,57, -0,23) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001# |
| Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario) | | |
| n | 1.324 | 1.320 |
| Media basal | 5,61 | 5,80 |
| Cambio medio respecto al basal† | -1,29 | -1,93 |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%) | -- | -0,64 (-0,89, -0,39) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001# |

| Parámetro | Estudios agrupados (046, 047, 074) | |
|---|------------------------------------|-------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario) | | |
| n | 1.195 | 1.189 |
| Media basal | 4,87 | 4,82 |
| Cambio medio respecto al basal† | 1,25 | 2,01 |
| Diferencia media respecto al placebo† (IC 95%) | -- | 0,76 (0,52, 1,01) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001* |

Los estudios agrupados estaban constituidos por los estudios 046 (Europa/Australia), 047 (Norteamérica [NA]) y 074 (Europa/NA).

† Media de mínimos cuadrados ajustada por valor basal, sexo y estudio.

* Superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo al nivel de 0,05 sin ajuste de multiplicidad.

Superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo a nivel 0,05 con ajuste por multiplicidad.

FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio doble ciego y de los que se disponía de un diario miccional basal y al menos un diario miccional post-basal con una medición de la micción.

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos un episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

IC: Intervalo de confianza

Tabla 3: Variables co-primarias y secundarias seleccionadas de eficacia al final del tratamiento para los estudios 046, 047 y 074

| Parámetro | Estudio 046 | | | Estudio 047 | | Estudio 074 | |
|---|-------------|------------------|---------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) (Co-primaria) | | | | | | | |
| n | 291 | 293 | 300 | 325 | 312 | 262 | 257 |
| Media basal | 2,67 | 2,83 | 2,63 | 3,03 | 2,77 | 2,43 | 2,51 |
| Cambio medio respecto al basal† | -1,17 | -1,57 | -1,27 | -1,13 | -1,47 | -0,96 | -1,38 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | -0,41 | -0,10 | -- | -0,34 | -- | -0,42 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,72,-0,09) | (-0,42, 0,21) | -- | (-0,66,-0,03) | -- | (-0,76,-0,08) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,003# | 0,11 | -- | 0,026# | -- | 0,001# |
| Número medio de micciones en 24 horas (FAS) (Co-primaria) | | | | | | | |
| n | 480 | 473 | 475 | 433 | 425 | 415 | 426 |
| Media basal | 11,71 | 11,65 | 11,55 | 11,51 | 11,80 | 11,48 | 11,66 |
| Cambio medio respecto al basal† | -1,34 | -1,93 | -1,59 | -1,05 | -1,66 | -1,18 | -1,60 |

| Parámetro | Estudio 046 | | | Estudio 047 | | Estudio 074 | |
|--|-------------|------------------|---------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | -0,60 | -0,25 | -- | -0,61 | -- | -0,42 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,90,-0,29) | (-0,55, 0,06) | -- | (-0,98,-0,24) | -- | (-0,76,-0,08) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001# | 0,11 | -- | 0,001# | -- | 0,015# |
| Volumen medio miccional (ml) (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| n | 480 | 472 | 475 | 433 | 424 | 415 | 426 |
| Media basal | 156,7 | 161,1 | 158,6 | 157,5 | 156,3 | 164,0 | 159,3 |
| Cambio medio respecto al basal† | 12,3 | 24,2 | 25,0 | 7,0 | 18,2 | 8,3 | 20,7 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | 11,9 | 12,6 | -- | 11,1 | -- | 12,4 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (6,3, 17,4) | (7,1, 18,2) | -- | (4,4, 17,9) | -- | (6,3, 18,6) |
| valor de <i>p</i> | -- | < 0,001# | < 0,001* | -- | 0,001# | -- | < 0,001# |
| Grado medio de urgencia (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| n | 480 | 472 | 473 | 432 | 425 | 413 | 426 |
| Media basal | 2,37 | 2,40 | 2,41 | 2,45 | 2,45 | 2,36 | 2,41 |
| Cambio medio respecto al basal† | -0,22 | -0,31 | -0,29 | -0,08 | -0,19 | -0,15 | -0,29 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | -0,09 | -0,07 | -- | -0,11 | -- | -0,14 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,17,-0,02) | (-0,15, 0,01) | -- | (-0,18,-0,04) | -- | (-0,22,-0,06) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,018* | 0,085 | -- | 0,004* | -- | <0,001‡ |
| Número medio de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas (FAS-I) (Secundario) | | | | | | | |
| n | 283 | 286 | 289 | 319 | 297 | 256 | 251 |
| Media basal | 2,43 | 2,52 | 2,37 | 2,56 | 2,42 | 2,24 | 2,33 |
| Cambio medio respecto al basal† | -1,11 | -1,46 | -1,18 | -0,89 | -1,32 | -0,95 | -1,33 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | -0,35 | -0,07 | -- | -0,43 | -- | -0,39 |

| Parámetro | Estudio 046 | | | Estudio 047 | | Estudio 074 | |
|---|-------------|------------------|---------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,65,-0,05) | (-0,38, 0,23) | -- | (-0,72,-0,15) | -- | (-0,69,-0,08) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,003* | 0,26 | -- | 0,005* | -- | 0,002‡ |
| Número medio de episodios de urgencia grado 3 o 4 en 24 horas (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| n | 479 | 470 | 472 | 432 | 424 | 413 | 426 |
| Media basal | 5,78 | 5,72 | 5,79 | 5,61 | 5,90 | 5,42 | 5,80 |
| Cambio medio respecto al basal† | -1,65 | -2,25 | -2,07 | -0,82 | -1,57 | -1,35 | -1,94 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | -0,60 | -0,42 | -- | -0,75 | -- | -0,59 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-1,02,-0,18) | (- 0,84,-0,00) | -- | (-1,20,-0,30) | -- | (-1,01,-0,16) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,005* | 0,050* | -- | 0,001* | -- | 0,007‡ |
| Satisfacción con el tratamiento - escala visual analógica (FAS) (Secundario) | | | | | | | |
| n | 428 | 414 | 425 | 390 | 387 | 377 | 388 |
| Media basal | 4,11 | 3,95 | 3,87 | 5,5 | 5,4 | 5,13 | 5,13 |
| Cambio medio respecto al basal† | 1,89 | 2,55 | 2,44 | 0,7 | 1,5 | 1,05 | 1,88 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | 0,66 | 0,55 | -- | 0,8 | -- | 0,83 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (0,25, 1,07) | (0,14, 0,95) | -- | (0,4, 1,3) | -- | (0,41, 1,25) |
| valor de <i>p</i> | -- | 0,001* | 0,008* | -- | < 0,001* | -- | < 0,001* |

† Media de mínimos cuadrados ajustada por valor basal, sexo, y región geográfica.

* Superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 sin ajuste de multiplicidad.

Superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 con ajuste de multiplicidad.

‡ No superioridad estadísticamente significativa en comparación con placebo en el nivel 0,05 con ajuste de multiplicidad.

FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio doble ciego y de los que se disponía de un diario miccional basal y al menos un diario miccional post-basal con una medición de la micción.

FAS-I: subgrupo de FAS que también tenía al menos un episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

Mirabegrón 50 mg una vez al día era eficaz en la primera medida de la semana 4 y la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. En un estudio a largo plazo comparativo directo y aleatorizado se demostró que la eficacia se mantenía durante el periodo de tratamiento de 1 año.

Mejora subjetiva en las mediciones de la calidad de vida relacionadas con la salud

En los tres estudios controlados con placebo, doble ciego fase 3 de 12 semanas de duración el tratamiento de los síntomas de VH con mirabegrón una vez al día, se dio como resultado una mejora estadísticamente significativa con respecto al placebo en las siguientes medidas de calidad de vida relacionada con la salud: satisfacción con el tratamiento y molestia de los síntomas.

Eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo con antimuscarínicos para la VH

Se demostró la eficacia en pacientes con o sin tratamiento previo antimuscarínico para la VH. Además, mirabegrón mostró eficacia en pacientes que previamente interrumpieron el tratamiento para la VH con antimuscarínicos debido a un efecto insuficiente (ver Tabla 4).

Tabla 4: Variables co-primarias de eficacia para pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos

| Parámetro | Estudios agrupados (046, 047, 074) | | Estudio 046 | | |
|---|---------------------------------------|---------------------|-------------|---------------------|------------------------|
| | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Placebo | Mirabegrón 50 mg | Tolterodina ER 4 mg |
| Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos | | | | | |
| Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) | | | | | |
| n | 518 | 506 | 167 | 164 | 160 |
| Media basal | 2,93 | 2,98 | 2,97 | 3,31 | 2,86 |
| Cambio medio respecto al basal† | -0,92 | -1,49 | -1,00 | -1,48 | -1,10 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | -0,57 | -- | -0,48 | -0,10 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,81, -0,33) | -- | (-0,90, -0,06) | (-0,52, 0,32) |
| Número medio de micciones en 24 horas (FAS) | | | | | |
| n | 704 | 688 | 238 | 240 | 231 |
| Media basal | 11,53 | 11,78 | 11,90 | 11,85 | 11,76 |
| Cambio medio respecto al basal† | -0,93 | -1,67 | -1,06 | -1,74 | -1,26 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | -0,74 | -- | -0,68 | -0,20 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-1,01, -0,47) | -- | (-1,12, -0,25) | (-0,64, 0,23) |
| Pacientes en tratamiento previo para la VH con antimuscarínicos que abandonan el tratamiento debido un efecto insuficiente | | | | | |
| Número medio de episodios de incontinencia en 24 horas (FAS-I) | | | | | |
| n | 336 | 335 | 112 | 105 | 102 |
| Media basal | 3,03 | 2,94 | 3,15 | 3,50 | 2,63 |
| Cambio medio respecto al basal† | -0,86 | -1,56 | -0,87 | -1,63 | -0,93 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | -0,70 | -- | -0,76 | -0,06 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-1,01, -0,38) | -- | (-1,32, -0,19) | (-0,63, 0,50) |
| Número medio de micciones en 24 horas (FAS) | | | | | |
| n | 466 | 464 | 159 | 160 | 155 |
| Media basal | 11,60 | 11,67 | 11,89 | 11,49 | 11,99 |

| | | | | | |
|---------------------------------------|-------|----------------|-------|----------------|---------------|
| Cambio medio respecto al basal† | -0,86 | -1,54 | -1,03 | -1,62 | -1,11 |
| Diferencia media respecto al placebo† | -- | -0,67 | -- | -0,59 | -0,08 |
| Intervalo de confianza del 95% | -- | (-0,99, -0,36) | -- | (-1,15, -0,04) | (-0,64, 0,47) |

Los estudios agrupados estaban constituidos por los estudios 046 (Europa/Australia), 047 (Norteamérica [NA]) y 074 (Europa/NA).

† Media de mínimos cuadrados ajustada por valor inicial, sexo, estudio, subgrupo y subgrupo de interacción de tratamiento para los estudios agrupados y media de mínimos cuadrados ajustada por valor inicial, sexo, región geográfica, subgrupo y subgrupo de interacción de tratamiento para el estudio 046.

FAS: grupo de análisis completo, todos los pacientes asignados aleatoriamente que tomaron al menos 1 dosis del fármaco del estudio doble ciego y de los que se disponía de un diario miccional basal y al menos un diario miccional pos-basal con una medición de la micción.

FAS-I: subpoblación de FAS que también tenía al menos un episodio de incontinencia en el diario miccional basal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con mirabegrón en uno o más grupos de la población pediátrica en "Tratamiento de la vejiga hiperactiva idiopática" y "Tratamiento de hiperactividad neurógena del detrusor" (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de mirabegrón en voluntarios sanos, el fármaco se absorbe hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) entre las 3 y las 4 horas. La biodisponibilidad absoluta aumentaba del 29% a dosis de 25 mg al 35% a dosis de 50 mg. La $C_{m\acute{a}x}$ media y el AUC media aumentaban proporcionalmente más que la dosis en todo el intervalo de dosis. En la población general de varones y mujeres un aumento de 2 veces en la dosis, de 50 mg a 100 mg de mirabegrón, aumentaba la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC $_{tau}$ aproximadamente 2,9 y 2,6 veces, respectivamente, mientras que un aumento de 4 veces en la dosis, de 50 mg a 200 mg de mirabegrón, aumentaba la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC $_{tau}$ aproximadamente 8,4 y 6,5 veces. Las concentraciones en estado estacionario se consiguen en los 7 días siguientes a la administración de mirabegrón una vez al día. Después de una administración diaria, la exposición en plasma de mirabegrón en estado estacionario es aproximadamente el doble que la observada tras una dosis única.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

La administración conjunta de un comprimido de 50 mg con una comida con alto contenido en grasa reducía la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de mirabegrón el 45% y el 17%, respectivamente. Una comida con bajo contenido en grasas disminuía la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de mirabegrón el 75% y el 51%, respectivamente. En los estudios en fase 3 se administró mirabegrón con o sin alimentos y se demostró tanto la seguridad como la eficacia. Por tanto, mirabegrón puede tomarse con o sin alimentos a la dosis recomendada.

Distribución

Mirabegrón se distribuye ampliamente. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{dss}) es aproximadamente de 1.670 l. Mirabegrón se une (aproximadamente el 71%) a proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa 1glicoproteína ácida. Mirabegrón se distribuye entre los eritrocitos. La concentración en eritrocitos in vitro de ^{14}C -mirabegrón era aproximadamente 2 veces más elevada que en el plasma.

Biotransformación

Mirabegrón se metaboliza a través de múltiples vías que implican dealquilación, oxidación, glucuronidación (directa) e hidrólisis de amidas. Mirabegrón es el principal componente en circulación tras la administración de una única dosis de ^{14}C -mirabegrón. Se observaron dos metabolitos principales en el plasma humano; ambos son glucurónidos en fase 2 que representan el 16% y el 11% de la exposición total. Estos metabolitos no son farmacológicamente activos.

En base a los estudios *in vitro*, mirabegrón es poco probable que inhiba el metabolismo de los medicamento administrados de manera conjunta que son metabolizados por las enzimas del citocromo P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1, porque mirabegrón no inhibía la actividad de estas enzimas a concentraciones clínicamente relevantes. Mirabegrón no indujo al CYP1A2 ni al CYP3A.

Se prevé que mirabegrón no provoque una inhibición clínicamente relevante del transporte mediado por el OCT.

Aunque los estudios *in vitro* sugieren la participación de CYP2D6 y CYP3A4 en el metabolismo oxidativo de mirabegrón, los resultados *in vivo* indican que estas isoenzimas tienen una función limitada en la eliminación total. Los estudios *in vitro* y *ex vivo* han mostrado la implicación de la butirilcolinesterasa, la UGT y, posiblemente, la alcohol deshidrogenasa (ADH) en el metabolismo de mirabegrón, además de CYP3A4 y CYP2D6.

Polimorfismo del CYP2D6

En sujetos sanos que genótipicamente son metabolizadores lentos de los sustratos de CYP2D6 (utilizados como sustitutos para la inhibición de CYP2D6), la media de la $C_{\text{máx}}$ y del AUC_{inf} de una única dosis de 160 mg de una formulación IR de mirabegrón eran el 14% y el 19% más altos que en aquellos que metabolizan el fármaco rápidamente, lo que indica que el polimorfismo genético de CYP2D6 tiene un impacto mínimo sobre la media de la exposición en plasma a mirabegrón. No se prevé la interacción de mirabegrón con inhibidores conocidos de CYP2D6, por lo que no se ha estudiado esta posibilidad. No es necesario ajustar la dosis de mirabegrón cuando se administra con inhibidores de CYP2D6 o en pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2D6.

Eliminación

El aclaramiento corporal total (CL_{tot}) del plasma es aproximadamente de 57 l/h. La semivida de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es aproximadamente de 50 horas. El aclaramiento renal (CLR) es aproximadamente de 13 l/h, que se corresponde con prácticamente el 25% del CL_{tot} . La eliminación renal de mirabegrón se produce principalmente a través de la secreción tubular activa junto con la filtración glomerular. La excreción en orina de mirabegrón inalterado es dosis-dependiente y oscila desde aproximadamente el 6,0% tras una dosis diaria de 25 mg al 12,2% si la dosis diaria es de 100 mg. Tras la administración de 160 mg de ^{14}C -mirabegrón a voluntarios sanos, aproximadamente el 55% del marcaje radiactivo se recuperó en la orina y el 34% en las heces. El mirabegrón inalterado representa el 45% de la radiactividad en la orina, lo que indica la presencia de metabolitos. El mirabegrón inalterado representa la mayoría de la radiactividad fecal.

Edad

La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de mirabegrón y sus metabolitos después de dosis múltiples orales en voluntarios ancianos (≥ 65 años) eran similares a los de voluntarios jóvenes (18 a 45 años).

Sexo

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC son aproximadamente del 40% al 50% más altos en mujeres que en varones. Las diferencias entre sexos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC se atribuyen a diferencias en el peso corporal y en la biodisponibilidad.

Raza

La farmacocinética de mirabegrón no está influenciada por la raza.

Insuficiencia renal

Tras la administración de una dosis única de 100 mg de mirabegrón a voluntarios con insuficiencia renal leve (TFGe- MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²), la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC de mirabegrón aumentaron el 6% y el 31% con respecto a voluntarios con una función renal normal. En voluntarios con insuficiencia renal moderada (TFGe-MDRD de 30 a 59 ml/min/1,73 m²), la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC aumentaron el 23% y el 66%, respectivamente. En voluntarios con insuficiencia renal grave (TFGe- MDRD de 15 a 29 ml/min/1,73 m²), los valores medios de la $C_{m\acute{a}x}$ y del AUC eran el 92% y el 118% más altos. Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (TFG < 15 ml/min/1,73 m² o pacientes que requieren hemodiálisis).

Insuficiencia hepática

Tras la administración de una única dosis de 100 mg de mirabegrón en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A), la media de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de mirabegrón habían aumentado el 9% y el 19% con respecto a voluntarios con una función hepática normal. En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), los valores medios de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC eran el 175% y el 65% más altos. Mirabegrón no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos se han identificado órganos diana de toxicidad que coinciden con las observaciones clínicas. Se observaron en ratas aumentos transitorios en las enzimas hepáticas y cambios en los hepatocitos (necrosis y disminución en las partículas de glucógeno). También se observó un aumento de la frecuencia cardíaca en ratas, conejos, perros y monos. Los estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad no han mostrado potencial genotóxico o carcinogénico *in vivo*.

No se observaron efectos sobre la fertilidad a dosis subletales (dosis equivalente en humanos fueron 19 veces más alta que la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH)). Las principales conclusiones de los estudios de desarrollo embrionario en conejo incluían malformación del corazón (aorta dilatada, cardiomegalia) a las exposiciones sistémicas de 36 veces superiores a las observadas a la DMRH. Además, se observaron malformaciones del pulmón (ausencia del lóbulo accesorio del pulmón) y aumento de la pérdida post-implantación en el conejo a las exposiciones sistémicas 14 veces superiores a las observadas a la DMRH, mientras que se notificaron efectos reversibles en osificación (costillas onduladas, osificación tardía, disminución del número de esterneas osificadas, metacarpos o metatarsos) a exposiciones sistémicas 22 veces superiores a las observadas a la DMRH.

La toxicidad embrionario observada ocurrió a dosis asociadas con la toxicidad materna. Las malformaciones cardiovasculares observadas en el conejo mostraron ser mediadas vía activación del receptor beta 1 adrenérgico.

Los estudios farmacocinéticos realizados con mirabegrón marcado con radioactividad han mostrado que el compuesto original y/o sus metabolitos se excretan en la leche de las ratas a niveles que son aproximadamente 1,7 veces superior a los niveles plasmáticos 4 horas después de la administración (ver sección 4.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Macrogoles
Hidroxipropilcelulosa
Butilhidroxitolueno
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular

Hipromelosa
Macrogol
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster unidosis de Aluminio/Poliamida-Aluminio-PVC.

Disponible en envases con 30 comprimidos de liberación prolongada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarriazo, 6. 28760 Tres Cantos, Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.487

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>