

1. NOME DO MEDICAMENTO

Betmiga 25 mg comprimidos de libertação prolongada
Betmiga 50 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Betmiga 25 mg comprimidos de libertação prolongada:
Cada comprimido contém 25 mg de mirabegrom.

Betmiga 50 mg comprimidos de libertação prolongada:
Cada comprimido contém 50 mg de mirabegrom.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Betmiga 25 mg comprimidos:
Comprimido castanho, oval, gravado com o logótipo da companhia e “325” no mesmo lado.

Betmiga 50 mg comprimidos:
Comprimido amarelo, oval, gravado com o logótipo da companhia e “355” no mesmo lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Bexiga hiperativa em adultos

Betmiga comprimidos de libertação prolongada é indicado para o tratamento sintomático da urgência, da frequência de micção aumentada e/ou da incontinência por imperiosidade, que podem ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa (BH).

Hiperatividade neurogénica do detrusor na população pediátrica

Betmiga comprimidos de libertação prolongada é indicado para o tratamento da hiperatividade neurogénica do detrusor (HND) em doentes pediátricos, com 3 a menos de 18 anos de idade.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Bexiga hiperativa

Adultos (incluindo doentes idosos)

A dose recomendada é de 50 mg uma vez por dia.

Hiperatividade neurogénica do detrusor na população pediátrica

Betmiga comprimidos de libertação prolongada ou Betmiga granulado para suspensão oral de libertação prolongada podem ser administrados a doentes pediátricos com HND e com 3 a menos de

18 anos de idade, com base no peso corporal do doente. Os comprimidos de libertação prolongada podem ser administrados a doentes com peso igual ou superior a 35 kg; o granulado para suspensão oral de libertação prolongada é recomendado para doentes com menos de 35 kg. Os doentes aos quais foi administrada uma dose de 6 ml de suspensão oral podem trocar para uma dose de 25 mg de comprimidos e doentes aos quais foi administrada uma dose de 10 ml de suspensão oral podem trocar para uma dose de 50 mg de comprimidos.

A dose inicial recomendada de Betmiga comprimidos de libertação prolongada é de 25 mg uma vez por dia, em conjunto com alimentos. Se necessário, a dose pode ser aumentada para uma dose máxima de 50 mg uma vez por dia, em conjunto com alimentos, após 4 a 8 semanas. Durante a terapêutica de longo prazo, os doentes devem ser avaliados periodicamente, pelo menos anualmente ou mais frequentemente, se indicado, para tomar uma decisão sobre a continuação do tratamento e um possível ajuste da dose.

Os doentes devem ser instruídos no sentido de tomar qualquer dose em falta, a não ser que tenham passado mais de 12 horas desde a última dose em falta. Se tiverem passado mais de 12 horas, a dose em falta pode ser ignorada e a dose seguinte deve ser tomada à hora habitual.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Betmiga não foi estudado em doentes com doença renal terminal (DRT) (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 15 ml/min/1,73m²), doentes em hemodiálise, ou doentes com compromisso hepático grave (Classe C Child-Pugh), pelo que a sua utilização não é recomendada nestas populações de doentes (ver secções 4.4 e 5.2).

A tabela seguinte apresenta as recomendações posológicas diárias em doentes adultos com BH e com compromisso renal ou hepático (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Tabela 1: Recomendações posológicas diárias em doentes adultos com BH com compromisso renal ou hepático

Parâmetro	Classificação	Dose (mg)
Compromisso renal ⁽¹⁾	Ligeiro/Moderado*	50
	Grave**	25
	DRT	Não recomendado
Compromisso hepático ⁽²⁾	Ligeiro*	50
	Moderado**	25
	Grave	Não recomendado

1. Ligeiro/Moderado: TFGe de 30 a 89 ml/min/1,73 m²; Grave: TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²; DRT: TFGe < 15 ml/min/1,73 m².

2. Ligeiro: Classe A Child-Pugh; Moderado: Classe B Child-Pugh; Grave: Classe C Child-Pugh.

* Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado ou compromisso hepático ligeiro que se encontrem concomitantemente medicados com inibidores fortes do CYP3A, a dose recomendada é não superior a 25 mg.

** A utilização não é recomendada em doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado que se encontrem concomitantemente medicados com inibidores fortes do CYP3A.

A tabela seguinte apresenta as recomendações posológicas diárias em doentes pediátricos com HND com 3 a menos de 18 anos de idade, com compromisso renal ou hepático e peso igual ou superior a 35 kg (ver secções 4.4, e 5.2).

Tabela 2: Recomendações posológicas diárias em doentes pediátricos com HND com 3 a menos de 18 anos de idade, com compromisso renal ou hepático e peso igual ou superior a 35 kg

Parâmetro	Classificação	Dose inicial (mg)	Dose máxima (mg)
Compromisso renal ⁽¹⁾	Ligeiro/Moderado*	25	50
	Grave**	25	25
	DRT	Não recomendado	
Compromisso hepático ⁽²⁾	Ligeiro*	25	50
	Moderado**	25	25
	Grave	Não recomendado	

1. Ligeiro/Moderado: TFG_e de 30 a 89 ml/min/1,73 m²; Grave: TFG_e de 15 a 29 ml/min/1,73 m²; DRT: TFG_e < 15 ml/min/1,73 m². Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

2. Ligeiro: Classe A Child-Pugh; Moderado: Classe B Child-Pugh; Grave: Classe C Child-Pugh.

* Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado ou compromisso hepático ligeiro que se encontrem concomitantemente medicados com inibidores fortes do CYP3A, a dose recomendada é não superior à dose inicial.

** A utilização não é recomendada em doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado que se encontrem concomitantemente medicados com inibidores fortes do CYP3A.

Género

Não é necessário ajuste da dose baseada no género.

População pediátrica

Bexiga hiperativa

A segurança e eficácia de mirabegrom em crianças com menos de 18 anos de idade com BH não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Hiperatividade neurogénica do detrusor

A segurança e eficácia de mirabegrom em crianças com menos de 3 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Modo de administração

Bexiga hiperativa em adultos

O comprimido deve ser tomado com líquidos, e deve ser engolido inteiro sem ser mastigado, dividido ou esmagado. Pode ser tomado com ou sem alimentos.

Hiperatividade neurogénica do detrusor na população pediátrica

O comprimido deve ser tomado com líquidos, e deve ser engolido inteiro sem ser mastigado, dividido ou esmagado. Deve ser tomado com alimentos.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipertensão grave não controlada, definida como pressão arterial sistólica \geq 180 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica \geq 110 mm Hg.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

Betmiga não foi estudado em doentes com DRT (TFG_e < 15 ml/min/1,73 m²) ou doentes em hemodiálise pelo que não é recomendada a sua utilização nesta população de doentes. Os dados são limitados em doentes com compromisso renal grave (TFG_e de 15 a 29 ml/min/1,73 m²); tendo por

base um estudo farmacocinético (ver secção 5.2), recomenda-se a dose de 25 mg uma vez por dia nesta população. Não é recomendada a utilização deste medicamento em doentes com compromisso renal grave (TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) que estejam concomitantemente medicados com inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).

Compromisso hepático

Betmiga não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C Child-Pugh), pelo que a sua utilização não é recomendada nesta população de doentes. Não é recomendada a utilização deste medicamento em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B Child-Pugh) que estejam concomitantemente medicados com inibidores potentes do CYP3A (ver secção 4.5).

Hipertensão

Bexiga hiperativa em adultos

Mirabegrom pode aumentar a pressão arterial. A pressão arterial deve ser avaliada no início do tratamento com mirabegrom e monitorizada regularmente, sobretudo nos doentes com hipertensão.

Os dados são limitados em doentes com hipertensão de estágio 2 (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg).

Hiperatividade neurogénica do detrusor na população pediátrica

Mirabegrom pode aumentar a pressão arterial nos doentes pediátricos. Os aumentos da pressão arterial podem ser superiores em crianças (com 3 a menos de 12 anos de idade) do que em adolescentes (com 12 a menos de 18 anos de idade). A pressão arterial deve ser avaliada no início do tratamento com mirabegrom e monitorizada regularmente.

Doentes com prolongamento do intervalo QT congénito ou adquirido

Em estudos clínicos, o Betmiga, em doses terapêuticas, não demonstrou um prolongamento do intervalo QT clinicamente significativo (ver secção 5.1). No entanto, uma vez que não foram incluídos nesses estudos doentes com história conhecida de prolongamento do intervalo QT ou doentes que estejam a tomar medicamentos que se sabe prolongarem o intervalo QT, não se conhece qual o efeito de mirabegrom nesses doentes. Deve ter-se precaução ao administrar mirabegrom a estes doentes.

Doentes com obstrução da saída da bexiga e doentes que tomam medicamentos antimuscarínicos para BH

Foi notificada retenção urinária em doentes com obstrução da saída da bexiga (OSB) e em doentes em tratamento com medicamentos antimuscarínicos para o tratamento da BH, na experiência pós-comercialização em doentes em tratamento com mirabegrom. Um estudo clínico de segurança controlado em doentes com OSB não demonstrou um aumento da retenção urinária em doentes tratados com Betmiga; no entanto Betmiga deve ser administrado com precaução em doentes com OSB clinicamente significativa. Betmiga também deve ser administrado com precaução em doentes a tomar medicamentos antimuscarínicos para o tratamento da BH.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Dados *in vitro*

Mirabegrom é transportado e metabolizado por inúmeras vias. Mirabegrom é um substrato do citocromo P450 3A4 (CYP), do CYP2D6, da butirilcolinesterase, da uridina difosfato glucuronil transferase (UGT), do transportador de efluxo glicoproteína P (gp-P) e dos transportadores de influxo de catiões orgânicos (OCT) OCT1, OCT2 e OCT3. Estudos com mirabegrom que usaram microsomas hepáticos humanos e enzimas CYP humanas recombinantes mostraram que o mirabegrom é um inibidor moderado e dependente do tempo do CYP2D6 e um inibidor fraco do CYP3A. Em altas concentrações, mirabegrom inibe o transporte de fármacos mediado pela gp-P.

Dados *in vivo*

Interações medicamentosas

O efeito da coadministração de medicamentos sobre a farmacocinética de mirabegrom e o efeito de mirabegrom na farmacocinética de outros medicamentos foram estudados em ensaios com dose única e em ensaios com doses múltiplas. A maior parte das interações medicamentosas foram estudadas usando uma dose de 100 mg de mirabegrom em comprimidos com sistema de absorção oral controlada (*Oral Controlled Absorption System, OCAS*). Nos estudos de interação de mirabegrom com metoprolol e com metformina usou-se mirabegrom 160 mg de libertação imediata (LI).

Não são expectáveis interações medicamentosas clinicamente relevantes entre mirabegrom e medicamentos que inibam, induzam ou sejam substrato de uma das isoenzimas ou transportadores CYP, exceto no caso do efeito inibitório de mirabegrom no metabolismo dos substratos do CYP2D6

Efeito dos inibidores enzimáticos

Em voluntários saudáveis, a exposição de mirabegrom (AUC) aumentou 1,8 vezes na presença de um inibidor forte do CYP3A/gp-P, o cetoconazol. Não é necessário ajuste de dose quando Betmiga é combinado com inibidores do CYP3A e/ou da P-gp. Contudo, em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (TFGe de 30 a 89 ml/min/1,73 m²) ou compromisso hepático ligeiro (Classe A Child-Pugh), que se encontrem concomitantemente medicados com inibidores fortes do CYP3A, como o itraconazol, cetoconazol, ritonavir e claritromicina, a dose recomendada é de 25 mg, uma vez por dia (ver secção 4.2). Betmiga não está recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) ou em doentes com compromisso hepático moderado (Classe B Child-Pugh) que se encontrem concomitantemente medicados com inibidores fortes do CYP3A (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeito dos indutores enzimáticos

Substâncias que são indutoras de CYP3A ou gp-P diminuem as concentrações plasmáticas de mirabegrom. Não é necessário ajuste de dose de mirabegrom quando administrado com doses terapêuticas de rifampicina ou outros indutores do CYP3A ou gp-P.

Efeito do polimorfismo CYP2D6

O polimorfismo genético do CYP2D6 tem um impacto mínimo na exposição plasmática média de mirabegrom (ver secção 5.2). Não é expectável e não foi estudada a interação de mirabegrom com um inibidor conhecido do CYP2D6. Não é necessário ajuste de dose quando mirabegrom é administrado com inibidores do CYP2D6 ou em doentes que sejam metabolizadores fracos do CYP2D6.

Efeito de mirabegrom em substratos do CYP2D6

Em voluntários saudáveis, a potência inibitória de mirabegrom face à CYP2D6 é moderada e a atividade do CYP2D6 recupera no prazo de 15 dias após a descontinuação de mirabegrom. Uma dose múltipla diária de mirabegrom, na formulação de libertação imediata, resultou num aumento de 90% da C_{max} e de 229% na AUC de uma dose única de metoprolol. Uma dose múltipla diária de mirabegrom, na formulação de libertação imediata, resultou num aumento de 79% da C_{max} e de 241% na AUC de uma dose única de desipramina.

Recomenda-se precaução se mirabegrom for coadministrado com medicamentos com uma janela terapêutica estreita e que sejam significativamente metabolizados pela CYP2D6, como a tioridazina, os antiarrítmicos de tipo 1C (ex. flecainida, propafenona) e os antidepressivos tricíclicos (ex. imipramina, desipramina). Recomenda-se também precaução se o mirabegrom for coadministrado com substratos do CYP2D6 com doses ajustadas individualmente.

Efeito de mirabegrom em transportadores

Mirabegrom é um inibidor fraco da gp-P. Mirabegrom aumentou em 29% a C_{max} e em 27% a AUC, do substrato da gp-P digoxina, em voluntários saudáveis. Em doentes que estejam a iniciar uma combinação de mirabegrom e digoxina, deve prescrever-se inicialmente uma dose mais baixa de digoxina. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitorizadas e utilizadas para a titulação

da digoxina para se obter o efeito clínico desejado. Deve ser considerado o potencial para a inibição da gp-P de mirabegrom, quando Betmiga é combinado com substratos sensíveis à gp-P, como por exemplo o dabigatran.

Outras interações

Não foram observadas interações clinicamente significativas quando mirabegrom foi coadministrado com doses terapêuticas de solifenacina, tansulosina, varfarina, metformina ou um contraceptivo oral combinado contendo etinilestradiol e levonorgestrel. Não é recomendado ajuste de dose.

Os aumentos na exposição de mirabegrom devido a interações medicamentosas podem estar associados a aumentos da frequência cardíaca.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Betmiga não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existe ou existem dados limitados da utilização de mirabegrom em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Betmiga não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Mirabegrom é excretado no leite de roedores e por isso é expectável que esteja presente no leite humano (ver secção 5.3). Não foram realizados estudos para avaliar o impacto de mirabegrom na produção de leite em humanos, a sua presença no leite materno humano ou os seus efeitos nas crianças amamentadas.

Betmiga não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não se observaram efeitos relacionados com o tratamento com mirabegrom sobre a fertilidade em animais (ver secção 5.3). Não foi estabelecido o efeito de mirabegrom na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Betmiga sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Avaliou-se a segurança de Betmiga em 8 433 doentes adultos com BH, dos quais 5.648 receberam pelo menos uma dose de mirabegrom no programa clínico de fase 2/3 e 622 doentes receberam Betmiga durante pelo menos 1 ano (365 dias). Nos três ensaios de 12 semanas de fase 3, com dupla ocultação, controlados com placebo, 88% dos doentes completaram o tratamento com este medicamento e 4% descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos. A maior parte das reações adversas foram ligeiras a moderadas em termos de gravidade.

As reações adversas mais frequentes notificadas em doentes adultos tratados com Betmiga 50 mg, durante os três ensaios de 12 semanas de fase 3, com dupla ocultação, controlados com placebo, foram taquicardia e infeções do trato urinário. A frequência de taquicardia foi de 1,2% nos doentes que receberam 50 mg de Betmiga. A taquicardia levou à descontinuação do tratamento em 0,1% dos doentes que receberam 50 mg de Betmiga. A frequência de infeções do trato urinário foi de 2,9% nos doentes que receberam 50 mg de Betmiga. As infeções do trato urinário não levaram a descontinuação do tratamento em nenhum dos doentes que receberam Betmiga 50 mg. As reações adversas graves incluíram fibrilhação auricular (0,2%).

As reações adversas observadas durante o estudo ao longo de 1 ano (longo prazo), controlado com controlo ativo (antagonista muscarínico), foram semelhantes em tipo e gravidade às reações adversas observadas nos três estudos de 12 semanas de fase 3, com dupla ocultação, controlados com placebo.

Lista tabelada de reações adversas

A seguinte tabela reflete as reações adversas observadas com mirabegrom em adultos com BH nos três estudos de 12 semanas de fase 3, com dupla ocultação, controlados com placebo.

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada classe de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito Raros	Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário	Infeção vaginal Cistite			
Perturbações do foro psiquiátrico					Insónia* Estado confusional*
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias* Tonturas*				
Afecções oculares			Edema palpebral		
Cardiopatias	Taquicardia	Palpitações Fibrilhação auricular			
Vasculopatias				Crise hipertensiva*	
Doenças gastrointestinais	Náusea* Obstipação* Diarreia*	Dispepsia Gastrite	Edema labial		
Afecções hepatobiliares		GGT aumentada AST aumentada ALT aumentada			
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária Erupção Erupção maculosa Erupção papulosa Prurido	Vasculite leucocitoclásica Púrpura Angioedema*		
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Tumefação articular			
Doenças renais e urinárias			Retenção urinária*		
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Prurido vulvovaginal			
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da pressão arterial			

* observado durante a experiência pós-comercialização.

População pediátrica

A segurança de mirabegrom comprimidos e suspensão oral foi avaliada em 86 doentes pediátricos com HND, com 3 a menos de 18 anos de idade, num estudo da titulação da dose em regime aberto, multicêntrico, controlado por comparação com os valores iniciais, com 52 semanas de duração. As reações adversas notificadas mais frequentemente na população pediátrica foram infeção do trato urinário, obstipação, e náusea.

Nos doentes pediátricos com HND, não foram notificadas reações adversas graves.

No geral, o perfil de segurança em crianças e adolescentes é semelhante ao observado em adultos

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Mirabegrom foi administrado a voluntários adultos saudáveis em doses únicas de até 400 mg. Nesta dose, as reações adversas notificadas incluíram palpitações (1 em 6 indivíduos) e aumento da frequência cardíaca superior a 100 batimentos por minuto (bpm) (3 em 6 indivíduos). Doses múltiplas de mirabegrom até 300 mg por dia durante 10 dias, demonstraram aumentos da frequência cardíaca e da pressão arterial sistólica, quando administradas em voluntários adultos saudáveis.

O tratamento da sobredosagem deve ser sintomático e de suporte. No caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização da frequência cardíaca, pressão arterial e ECG.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urológicos, medicamentos usados na frequência e incontinência urinária, código ATC: G04BD12

Mecanismo de ação

Mirabegrom é um agonista potente e seletivo dos recetores beta-3 adrenérgicos. Mirabegrom demonstrou provocar relaxamento do músculo liso da bexiga em tecido isolado de ratos e humanos, aumentou a concentração de adenosina monofosfato cíclica (AMPC) em tecido de bexiga de ratos e demonstrou um efeito relaxante vesical em modelos de função urinária em ratos. Mirabegrom aumentou o volume médio por micção e diminuiu a frequência de contrações sem micção, sem afetar a pressão da micção ou a urina residual em modelos de bexiga hiperativa em ratos. Num modelo em macacos, mirabegrom mostrou um decréscimo da frequência da micção. Estes resultados indicam que mirabegrom melhora a função de armazenamento da urina através da estimulação dos recetores beta-3 adrenérgicos da bexiga.

Durante a fase de armazenamento da urina, quando a urina se acumula na bexiga, predomina a estimulação nervosa simpática. A noradrenalina é libertada a partir dos terminais nervosos, levando principalmente à ativação dos recetores adrenérgicos beta da musculatura da bexiga e assim ao relaxamento do músculo liso da bexiga. Durante a fase de esvaziamento da urina, a bexiga encontra-se predominantemente controlada pelo sistema nervoso parassimpático. A acetilcolina, libertada a partir dos terminais dos nervos pélvicos, estimula os recetores colinérgicos M2 e M3, induzindo a contração da bexiga. A ativação da via M2 também inibe os aumentos da AMPC induzidos pela estimulação dos recetores beta-3 adrenérgicos. Assim, a estimulação dos recetores beta-3 adrenérgicos não deverá

interferir no processo de esvaziamento. Isto foi confirmado em ratos com obstrução uretral parcial, nos quais mirabegrom diminuiu a frequência de contrações sem esvaziamento, sem afetar o volume de esvaziamento por micção, a pressão de esvaziamento ou o volume urinário residual.

Efeitos farmacodinâmicos

Urodinâmica

Betmiga em doses de 50 mg e 100 mg, administrado uma vez por dia, durante 12 semanas, em homens com sintomas do trato urinário inferior (STUI) e obstrução da saída da bexiga (OSB), não revelou qualquer efeito nos parâmetros de cistometria, e foi seguro e bem tolerado. Neste estudo urodinâmico, com 200 doentes do sexo masculino com STUI e OSB, foram avaliados os efeitos de mirabegrom sobre a taxa de fluxo máximo e a pressão do detrusor à taxa de fluxo máximo. A administração de mirabegrom em doses de 50 mg e 100 mg, uma vez por dia, durante 12 semanas, não afetou negativamente a taxa de fluxo máximo ou a pressão do detrusor à taxa de fluxo máximo. Neste estudo em doentes do sexo masculino com STUI/ OSB, a variação média (VM) ajustada no volume residual pós-esvaziamento (ml), desde o início até ao fim do tratamento, foi de 0,55 (10,702), 17,89 (10,190) e 30,77 (10,598) para os grupos de tratamento com placebo, mirabegrom 50 mg e mirabegrom 100 mg, respetivamente.

Efeito sobre o intervalo QT

Betmiga em doses de 50 mg ou 100 mg, não afetou o intervalo QT corrigido individualmente em função da frequência cardíaca (intervalo QTcI), quando avaliado por género ou na população geral.

Um estudo minucioso do QT (TQT) (n = 164 voluntários saudáveis do sexo masculino e n = 153 voluntários saudáveis do sexo feminino com uma idade média de 33 anos) avaliou o efeito da administração oral repetida de mirabegrom na dose indicada (50 mg uma vez por dia) e em duas doses supraterapêuticas (100 e 200 mg uma vez por dia) sobre o intervalo QTcI. As doses supraterapêuticas equivalem, aproximadamente a uma exposição 2,6 e 6,5 vezes superior à dose terapêutica, respetivamente. Utilizou-se uma dose única de 400 mg de moxifloxacina como controlo positivo. Cada nível de dose de mirabegrom e moxifloxacina foi avaliado individualmente em braços de tratamento controlados com placebo (desenho cruzado paralelo). Tanto nos indivíduos do sexo masculino como do sexo feminino aos quais se administrou mirabegrom a 50 mg e 100 mg, o limite superior do intervalo de confiança de 95% não excedeu 10 mseg em nenhum ponto no tempo, para a maior diferença média verificada num mesmo tempo em relação ao placebo no intervalo QTcI. Em indivíduos do sexo feminino, aos quais se administrou mirabegrom em doses de 50 mg, a diferença média em relação ao placebo no intervalo QTcI de 5 horas após a toma da dose foi de 3,67 mseg (5,72 mseg no limite superior do intervalo de confiança de 95%). Em indivíduos do sexo masculino, a diferença foi de 2,89 mseg (4,90 mseg no limite superior do intervalo de confiança de 95%). A uma dose de mirabegrom de 200 mg, o intervalo QTcI não excedeu os 10 mseg em nenhum ponto do tempo nos indivíduos do sexo masculino, enquanto para o sexo feminino o limite superior do intervalo de confiança de 95% excedeu os 10 mseg entre as 0,5 – 6 horas, com uma diferença máxima em relação ao placebo às 5 horas quando o efeito médio foi de 10,42 mseg (13,44 mseg no limite superior do intervalo de confiança de 95%). Os resultados verificados com o QTcF e QTcIf foram consistentes com o QTcI.

Neste estudo TQT, mirabegrom aumentou a frequência cardíaca no ECG de forma dose-dependente no intervalo de doses de 50 mg a 200 mg avaliado. A diferença média máxima da frequência cardíaca em relação ao placebo variou desde os 6,7 bpm com mirabegrom 50 mg até 17,3 bpm com mirabegrom 200 mg em voluntários saudáveis.

Efeitos sobre a frequência cardíaca e pressão arterial em doentes adultos com BH

Em doentes com BH (idade média de 59 anos) que tomaram Betmiga 50 mg, uma vez por dia, em três estudos de 12 semanas de fase 3 com dupla ocultação, controlados com placebo, foi observado um aumento na diferença média em relação ao placebo de aproximadamente 1 bpm na frequência cardíaca e de aproximadamente 1 mmHg ou menos na pressão arterial sistólica / pressão arterial diastólica (PAS/PAD). As alterações na frequência cardíaca e pressão arterial são reversíveis após descontinuação do tratamento.

Efeitos na pressão arterial em doentes pediátricos com HND

Mirabegrom pode aumentar a pressão arterial nos doentes pediátricos. Os aumentos da pressão arterial podem ser superiores em crianças (com 3 a menos de 12 anos de idade) do que em adolescentes (com 12 a menos de 18 anos de idade). A pressão arterial deve ser avaliada no início do tratamento com mirabegrom e monitorizada regularmente.

Efeito na pressão intraocular (PIO)

Mirabegrom 100 mg uma vez por dia não aumentou a PIO em indivíduos adultos saudáveis, após 56 dias de tratamento. Num estudo de fase 1, com 310 indivíduos saudáveis, que avaliou o efeito de Betmiga na PIO recorrendo a tonometria de aplanção Goldmann, uma dose de mirabegrom 100 mg foi não inferior ao placebo na medida de avaliação primária (diferença do tratamento na variação média desde o início até ao dia 56 na PIO média do indivíduo); o limite superior do intervalo de IC de 95% bilateral da variação do tratamento entre mirabegrom 100 mg e placebo foi de 0,3 mmHg.

Eficácia e segurança clínicas

Bexiga hiperativa em doentes adultos

A eficácia de Betmiga no tratamento da bexiga hiperativa com sintomas de urgência e frequência com ou sem incontinência, foi avaliada em três ensaios aleatorizados de fase 3, com dupla ocultação, controlados com placebo, com a duração de 12 semanas. Foram incluídos doentes do sexo feminino (72%) e do sexo masculino (28%) com uma idade média de 59 anos (intervalo 18–95 anos). A população em estudo era composta por cerca de 48% de doentes que nunca fizeram tratamento com um medicamento antimuscarínico e cerca de 52% de doentes tratados anteriormente com medicação antimuscarínica. Num estudo, 495 doentes fizeram um controlo ativo (tolterrodina numa formulação de libertação prolongada).

As medidas de eficácia coprimárias foram (1) variação desde o início até ao fim do tratamento no número médio de episódios de incontinência por 24 horas e (2) variação desde o início até ao fim do tratamento no número médio de micções por 24 horas, com base num diário miccional de 3 dias. O mirabegrom demonstrou melhorias estatisticamente significativas em comparação com o placebo tanto nas medidas de eficácia coprimárias como nas medidas secundárias (ver Tabelas 3 e 4).

Tabela 3: Medidas de eficácia coprimárias e secundárias selecionadas ao fim do tratamento, para ensaios combinados em adultos

Parâmetro	Ensaio combinado (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegrom 50 mg
Número médio de episódios de incontinência por 24 horas (FAS-I) (Medida coprimária)		
n	878	862
Valor médio basal	2,73	2,71
Variação média desde o valor basal *	-1,10	-1,49
Variação média em relação ao placebo * (IC 95%)	--	-0,40 (-0,58, -0,21)
Valor p	--	<0,001†
Número médio de micções por 24 horas (FAS) (Medida coprimária)		
n	1 328	1 324
Valor médio basal	11,58	11,70
Variação média desde o valor basal *	-1,20	-1,75
Variação média em relação ao placebo * (IC 95%)	--	-0,55 (-0,75, -0,36)
Valor p	--	<0,001†
Volume médio expelido (ml) por micção (FAS) (Medida secundária)		
n	1 328	1 322
Valor médio basal	159,2	159,0
Variação média desde o valor basal *	9,4	21,4
Variação média em relação ao placebo * (IC 95%)	--	11,9 (8,3, 15,5)
Valor p	--	<0,001†
Nível médio de urgência (FAS) (Medida secundária)		
n	1 325	1 323
Valor médio basal	2,39	2,42
Variação média desde o valor basal *	-0,15	-0,26
Variação média em relação ao placebo * (IC 95%)	--	-0,11 (-0,16, -0,07)
Valor p	--	<0,001†
Número médio de episódios de incontinência de urgência por 24 horas (FAS-I) (Medida secundária)		
n	858	834
Valor médio basal	2,42	2,42
Variação média desde o valor basal *	-0,98	-1,38
Variação média em relação ao placebo * (IC 95%)	--	-0,40 (-0,57, -0,23)
Valor p	--	<0,001†
Número médio de episódios com graus de urgência 3 ou 4 por 24 horas (FAS) (Medida secundária)		
n	1 324	1 320
Valor médio basal	5,61	5,80
Variação média desde o valor basal *	-1,29	-1,93
Variação média em relação ao placebo * (IC 95%)	--	-0,64 (-0,89, -0,39)
Valor p	--	<0,001†
Satisfação com o tratamento – escala visual analógica (FAS) (Medida secundária)		
n	1 195	1 189
Valor médio basal	4,87	4,82
Variação média desde o valor basal *	1,25	2,01
Variação média em relação ao placebo * (IC 95%)	--	0,76 (0,52, 1,01)
Valor p	--	<0,001†

Os estudos combinados consistem nos estudos 046 (Europa/Austrália), 047 (América do Norte [NA]) e 074 (Europa/NA).

* Média dos mínimos quadrados ajustada em função do valor basal, género e ensaio.

† Estatisticamente superior comparado com o placebo no nível 0,05 sem ajuste para multiplicidade.

‡ Estatisticamente superior comparado com o placebo no nível 0,05 com ajuste para multiplicidade.

FAS: Análise de todo o conjunto (*Full analysis set*), todos os doentes aleatorizados que tomaram pelo menos 1 dose do estudo em dupla ocultação e que fizeram uma medição das micções no diário basal e pelo menos 1 visita após o início com uma medição das micções.

FAS-I: Subconjunto do FAS que apresentou pelo menos 1 episódio de incontinência no diário basal.

IC: Intervalo de Confiança

Tabela 4: Medidas de eficácia coprimárias e secundárias selecionadas ao fim do tratamento nos estudos 046, 047 e 074 em adultos

Parâmetro	Estudo 046			Estudo 047		Estudo 074	
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg
Número médio de episódios de incontinência por 24 horas (FAS-I) (Medida coprimária)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Valor médio basal	2,67	2,83	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Variação média desde o valor basal*	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Variação média em relação ao placebo*	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
Intervalo de Confiança de 95%	--	(-0,72, -0,09)	(-0,42, 0,21)	--	(-0,66, -0,03)	--	(-0,76, -0,08)
Valor p	--	0,003‡	0,11	--	0,026‡	--	0,001‡
Número médio de micções por 24 horas (FAS) (Medida coprimária)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Valor médio basal	11,71	11,65	11,55	11,51	11,80	11,48	11,66
Variação média desde o valor basal*	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Variação média em relação ao placebo*	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Intervalo de Confiança de 95%	--	(-0,90, -0,29)	(-0,55, 0,06)	--	(-0,98, -0,24)	--	(-0,76, -0,08)
Valor p	--	< 0,001‡	0,11	--	0,001‡	--	0,015‡

Parâmetro	Estudo 046			Estudo 047		Estudo 074	
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg
Volume médio expelido (ml) por micção (FAS) (Medida secundária)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Valor médio basal	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Variação média desde o valor basal*	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Variação média em relação ao placebo*	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Intervalo de Confiança de 95%	--	(6,3, 17,4)	(7,1, 18,2)	--	(4,4, 17,9)	--	(6,3, 18,6)
Valor p	--	< 0,001‡	< 0,001†	--	0,001‡	--	< 0,001‡
Nível médio de urgência (FAS) (Medida secundária)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Valor médio basal	2,37	2,40	2,41	2,45	2,45	2,36	2,41
Variação média desde o valor basal*	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Variação média em relação ao placebo*	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Intervalo de Confiança de 95%	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)
Valor p	--	0,018†	0,085	--	0,004†	--	< 0,001§
Número médio de episódios de incontinência de urgência por 24 horas (FAS-I) (Medida secundária)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Valor médio basal	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Variação média desde o valor basal*	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Variação média em relação ao placebo*	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39

Parâmetro	Estudo 046			Estudo 047		Estudo 074	
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg
Intervalo de Confiança de 95%	--	(-0,65, -0,05)	(-0,38, 0,23)	--	(-0,72, -0,15)	--	(-0,69, -0,08)
Valor p	--	0,003†	0,26	--	0,005†	--	0,002§
Número médio de episódios com graus de urgência 3 ou 4 por 24 horas (FAS) (Medida secundária)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Valor médio basal	5,78	5,72	5,79	5,61	5,90	5,42	5,80
Variação média desde o valor basal*	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Variação média em relação ao placebo*	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Intervalo de Confiança de 95%	--	(-1,02, -0,18)	(-0,84, -0,00)	--	(-1,20, -0,30)	--	(-1,01, -0,16)
Valor p	--	0,005†	0,050†	--	0,001†	--	0,007§
Satisfação com o tratamento – escala visual analógica (FAS) (Medida secundária)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Valor médio basal	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Variação média desde o valor basal*	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Variação média em relação ao placebo*	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Intervalo de Confiança de 95%	--	(0,25, 1,07)	(0,14, 0,95)	--	(0,4, 1,3)	--	(0,41, 1,25)
Valor p	--	0,001†	0,008†	--	< 0,001†	--	< 0,001†

* Média dos mínimos quadrados ajustada em função do valor basal, gênero e região geográfica.

† Estatisticamente superior comparado com o placebo no nível 0,05 sem ajuste para multiplicidade.

‡ Estatisticamente superior comparado com o placebo no nível 0,05 com ajuste para multiplicidade.

§ Estatisticamente não superior comparado com o placebo no nível 0,05 com ajuste para multiplicidade.

FAS: Análise de todo o conjunto (*Full analysis set*), todos os doentes aleatorizados que tomaram pelo menos 1 dose do estudo em dupla ocultação e que fizeram uma medição das micções no diário basal e pelo menos 1 visita após o início com uma medição das micções.

FAS-I: Subconjunto do FAS que apresentou pelo menos 1 episódio de incontinência no diário basal

Betmiga 50 mg uma vez por dia foi eficaz no primeiro momento de avaliação na semana 4, e a eficácia foi mantida ao longo do período de tratamento de 12 semanas. Um estudo aleatorizado de longo prazo, com controlo ativo, demonstrou que a eficácia foi mantida ao longo de um período de tratamento de 1 ano.

Melhoria subjetiva nas medidas de qualidade de vida relacionadas com a saúde

Nos três ensaios de 12 semanas de fase 3 em dupla ocultação, controlados com placebo, o tratamento dos sintomas de BH com mirabegrom uma vez por dia resultou numa melhoria estatisticamente significativa em relação ao placebo nas seguintes medidas de qualidade de vida relacionadas com a saúde: satisfação com o tratamento e incómodo dos sintomas.

Eficácia em doentes com ou sem terapêutica antimuscarínica prévia para BH

A eficácia foi demonstrada em doentes com e sem terapêutica antimuscarínica prévia para BH. Além disso, o mirabegrom demonstrou eficácia em doentes que descontinuaram previamente a terapêutica antimuscarínica para BH devido a efeito insuficiente (ver Tabela 5).

Tabela 5: Medidas de eficácia coprimárias em doentes adultos com terapêutica antimuscarínica prévia para BH

Parâmetro	Ensaio combinados (046, 047, 074)		Estudo 046		
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg
Doentes com terapêutica antimuscarínica prévia para BH					
Número médio de episódios de incontinência por 24 horas (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Valor médio basal	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Varição média desde o valor basal *	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Varição média em relação ao placebo *	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Intervalo de Confiança de 95%	--	(-0,81, -0,33)	--	(-0,90, -0,06)	(-0,52, 0,32)
Número médio de micções por 24 horas (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Valor médio basal	11,53	11,78	11,90	11,85	11,76
Varição média desde o valor basal *	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Varição média em relação ao placebo *	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Intervalo de Confiança de 95%	--	(-1,01, -0,47)	--	(-1,12, -0,25)	(-0,64, 0,23)
Doentes com terapêutica antimuscarínica prévia para BH que descontinuaram devido a efeito insuficiente					
Número médio de episódios de incontinência por 24 horas (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Valor médio basal	3,03	2,94	3,15	3,50	2,63
Varição média desde o valor basal *	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Varição média em relação ao placebo *	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Intervalo de Confiança de 95%	--	(-1,01, -0,38)	--	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,50)
Número médio de micções por 24 horas (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Valor médio basal	11,60	11,67	11,89	11,49	11,99
Varição média desde o valor basal *	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Varição média em relação ao placebo *	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervalo de Confiança de 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Os estudos combinados consistem nos estudos 046 (Europa/Austrália), 047 (América do Norte [NA]) e 074 (Europa/NA).

* Média dos mínimos quadrados ajustada em função do valor basal, género, estudo, subgrupo e subgrupo por interação terapêutica no caso dos estudos combinados e média dos mínimos quadrados ajustada em função do valor basal, género, região geográfica, subgrupo e subgrupo por interação terapêutica no caso do estudo 046.

FAS: Análise de todo o conjunto (*Full analysis set*), todos os doentes aleatorizados que tomaram pelo menos 1 dose do estudo em dupla ocultação e que fizeram uma medição das micções no diário basal e pelo menos 1 visita após o início com uma medição das micções.

FAS-I: Subconjunto do FAS que apresentou pelo menos 1 episódio de incontinência no diário basal.

Hiperatividade neurogênica do detrusor em doentes pediátricos

A eficácia de mirabegrom comprimidos e suspensão oral foi avaliada num estudo de titulação da dose em regime aberto, multicêntrico, controlado por comparação com os valores iniciais, com 52 semanas de duração, para o tratamento da HND em doentes pediátricos. Os doentes tinham um diagnóstico de HND com contrações involuntárias do detrusor, com um aumento da pressão do detrusor superior a 15 cm H₂O, e efetuaram cateterismo intermitente limpo (CIL). Os doentes com peso \geq 35 kg receberam comprimidos e os doentes com peso $<$ 35 kg (ou \geq 35 kg, mas intolerantes aos comprimidos) receberam suspensão oral. Em todos os doentes, mirabegrom foi administrado por via oral, uma vez por dia, com alimentos. A dose inicial (PED25) foi um comprimido de 25 mg ou 3-6 ml de suspensão oral (dependendo do peso do doente). Esta dose foi aumentada por titulação até PED50, um comprimido de 50 mg ou 6-11 ml de suspensão oral (dependendo do peso corporal). O período de titulação da dose teve uma duração máxima de 8 semanas e foi seguido de um período de manutenção da dose com duração de, pelo menos, 52 semanas.

No total, 86 doentes com 3 a menos de 18 anos de idade receberam mirabegrom. Entre estes, 71 doentes concluíram o tratamento até à semana 24 e 70 concluíram 52 semanas de tratamento. No total, 68 doentes apresentaram medições urodinâmicas válidas para avaliação da eficácia. A população em estudo incluiu 39 (45,3%) doentes do sexo masculino e 47 (54,7%) doentes do sexo feminino. A dose de manutenção otimizada nesta população em estudo incluiu 94% dos doentes na dose máxima e 6% dos doentes na dose inicial.

As condições médicas subjacentes mais frequentes (em mais de 10% de todos os doentes), relacionadas com a HND em crianças e em adolescentes incluídos neste estudo, foram anomalia congénita do sistema nervoso central (54,5% e 48,4%, respetivamente), meningomielocelo (27,3% e 19,4%, respetivamente) e espinha bífida (10,9% e 12,9%, respetivamente). Nos adolescentes, 12,9% tinham uma lesão traumática da medula espinal.

A medida de eficácia primária foi a variação na capacidade cistométrica máxima (CCM) em relação ao valor basal após 24 semanas de tratamento com mirabegrom. Foram observadas melhorias na CCM em todos os grupos de doentes (ver Tabela 6).

Tabela 6: Medida de eficácia primária em doentes pediátricos com HND

Parâmetro	Crianças com 3 a < 12 anos de idade (N=43)* Média (DP)	Adolescentes com 12 a < 18 anos de idade (N=25)* Média (DP)
Capacidade cistométrica máxima (ml)		
Valor basal	158,6 (94,5)	238,9 (99,1)
Semana 24	230,7 (129,1)	352,1 (125,2)
Variação desde o valor basal	72,0 (87,0)	113,2 (82,9)
Intervalo de confiança de 95%	(45,2, 98,8)	(78,9, 147,4)

* N é o número de doentes que tomaram pelo menos uma dose e forneceram valores válidos para a CCM no início e na semana 24.

As medidas de eficácia secundárias foram as variações em relação ao valor basal da *compliance* da bexiga, número de contrações hiperativas do detrusor, pressão do detrusor no final do enchimento da bexiga, volume da bexiga antes da primeira contração do detrusor, volume de urina cateterizado máximo por dia e número de episódios de fuga por dia após 24 semanas de tratamento com mirabegrom (ver Tabela 7).

Tabela 7: Medidas de eficácia secundárias em doentes pediátricos com HND

Parâmetro	Crianças com 3 a < 12 anos de idade (N=43)* Média (DP)	Adolescentes com 12 a < 18 anos de idade (N=25)* Média (DP)
Compliance da bexiga (ml/cm H₂O)†		
Valor basal	14,5 (50,7)	11,0 (10,0)
Semana 24	29,6 (52,8)	23,8 (15,3)
Variação desde o valor basal	14,6 (42,0)	13,5 (15,0)
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,3, 29,5)	(6,7, 20,4)
Número de contrações hiperativas do detrusor (> 15 cm H₂O)†		
Valor basal	3,0 (3,8)	2,0 (2,9)
Semana 24	1,0 (2,2)	1,4 (2,3)
Variação desde o valor basal	-1,8 (4,1)	-0,7 (3,8)
Intervalo de Confiança de 95%	(-3,2, -0,4)	(-2,4, 0,9)
Pressão do detrusor (cm H₂O) no final do enchimento da bexiga†		
Valor basal	42,2 (26,2)	38,6 (17,9)
Semana 24	25,6 (21,2)	27,8 (27,8)
Variação desde o valor basal	-18,1 (19,9)	-13,1 (19,9)
Intervalo de Confiança de 95%	(-24,8, -11,3)	(-22,0, -4,3)
Volume da bexiga antes da primeira contração do detrusor (> 15 cm H₂O)†		
Valor basal	115,8 (87,0)	185,2 (121,2)
Semana 24	207,9 (97,8)	298,7 (144,4)
Variação desde o valor basal	93,1 (88,1)	121,3 (159,8)
Intervalo de Confiança de 95%	(64,1, 122,1)	(53,8, 188,8)
Volume de urina cateterizado máximo por dia (ml)†		
Valor basal	300,1 (105,7)	367,5 (119,0)
Semana 24	345,9 (84,6)	449,9 (146,6)
Variação desde o valor basal	44,2 (98,3)	81,3 (117,7)
Intervalo de Confiança de 95%	(13,2, 75,2)	(30,4, 132,3)
Número de episódios de fuga por dia†		
Valor basal	3,2 (3,7)	1,8 (1,7)
Semana 24	0,7 (1,2)	0,9 (1,2)
Variação desde o valor basal	-2,0 (3,2)	-1,0 (1,1)
Intervalo de Confiança de 95%	(-3,2, -0,7)	(-1,5, -0,5)

* N é o número de doentes que tomaram pelo menos uma dose e forneceram valores válidos para a CCM no início e na semana 24.

† Número de doentes (crianças/adolescentes) com dados disponíveis no início e na semana 24; Compliance da bexiga: n=33/21; Número de contrações hiperativas do detrusor: n=36/22; Pressão do detrusor no final do enchimento da bexiga: n=36/22; Volume da bexiga antes da primeira contração do detrusor: n=38/24; Volume de urina cateterizado máximo por dia: n=41/23; Número de episódios de fuga por dia: n=26/21.

As medidas nos questionários reportados pelo doente ou profissional clínico incluíram a aceitabilidade, a variação desde o valor basal no Questionário de Incontinência Pediátrica (Q-INP), a alteração desde o valor basal na Impressão Global do Doente na Escala de Gravidade (IGD-EG) e a Impressão Global do Médico sobre a Alteração (IGM-A) (ver Tabela 8).

Tabela 8: Medidas nos questionários notificados pelo doente ou médico em doentes pediátricos com HND

Parâmetro	Crianças com 3 a < 12 anos de idade (N=43)* Média (DP)	Adolescentes com 12 a < 18 anos de idade (N=25)* Média (DP)
Pontuação no Questionário de Incontinência Pediátrica (Q-INP)†		
Valor basal	30,8 (15,7)	29,4 (14,6)
Semana 24	30,6 (15,2)	25,2 (15,5)
Variação desde o valor basal	2,0 (10,5)	-4,9 (14,1)
Intervalo de Confiança de 95%	(-2,4, 6,4)	(-11,3, 1,5)
Pontuação total na Impressão Global do Doente na Escala de Gravidade (IGD-EG)†		
Valor basal	2,2 (0,8)	2,3 (0,9)
Semana 24	2,6 (0,8)	3,0 (0,7)
Variação desde o valor basal	0,3 (1,2)	0,6 (1,0)
Intervalo de Confiança de 95%	(-0,1, 0,8)	(0,1, 1,0)
Total da Impressão Global do Médico sobre a Alteração (IGM-A) na semana 24, N (%)†		
Melhoria muito significativa	6 (14,6%)	10 (41,7%)
Melhoria significativa	24 (58,5%)	7 (29,2%)
Melhoria mínima	6 (14,6%)	5 (20,8%)
Sem alteração	4 (9,8%)	1 (4,2%)
Agravamento mínimo	1 (2,4%)	1 (4,2%)
Agravamento significativo	0	0
Agravamento muito significativo	0	0

* N é o número de doentes que tomaram pelo menos uma dose e forneceram valores válidos para a CCM no início e na semana 24.

† Número de doentes (crianças/adolescentes) com dados disponíveis no início e na semana 24. Pontuação Q-INP: n=24/21, Pontuação total IGD-EG: n =25/22; IGM-A total na semana 24: n=41/24.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Betmiga em todos os subgrupos da população pediátrica em “Tratamento de bexiga hiperativa idiopática” (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Adultos

Após administração oral de mirabegrom em voluntários saudáveis, o mirabegrom é absorvido atingindo o pico de concentração plasmática (C_{max}) entre 3 e 4 horas. A biodisponibilidade absoluta aumenta de 29% com uma dose de 25 mg para 35% com uma dose de 50 mg. A C_{max} e AUC médias aumentaram proporcionalmente mais do que a dose ao longo do intervalo de doses. Na população adulta global do sexo masculino e feminino, um aumento de 2 vezes na dose de mirabegrom de 50 mg para 100 mg aumentou a C_{max} e a AUC_{tau} em aproximadamente 2,9 e 2,6 vezes, respetivamente; um aumento de dose de 4 vezes, de 50 mg para 200 mg de mirabegrom, aumentou a C_{max} e a AUC_{tau} aproximadamente 8,4 e 6,5 vezes. As concentrações no estado estacionário são atingidas ao fim de 7 dias com uma dose diária de mirabegrom. Após administração diária, a exposição plasmática de mirabegrom no estado estacionário é aproximadamente o dobro da verificada com uma dose única.

População pediátrica

O valor T_{max} mediano de mirabegrom após a administração oral de uma única dose de mirabegrom comprimidos ou suspensão oral em doentes após ingestão de alimentos foi de 4-5 horas. A análise farmacocinética da população previu que o valor T_{max} mediano para mirabegrom comprimidos ou suspensão oral no estado estacionário seria 3-4 horas.

A biodisponibilidade da formulação de suspensão oral é inferior à dos comprimidos. A razão da exposição média da população (AUC_{tau}) entre a suspensão oral e o comprimido é de aproximadamente 45%.

Efeito dos alimentos na absorção

Adultos

A coadministração de um comprimido de 50 mg com uma refeição muito rica em gorduras reduziu a C_{max} e a AUC de mirabegrom em 45% e 17%, respetivamente. Uma refeição pobre em gorduras, diminuiu a C_{max} e a AUC de mirabegrom em 75% e 51%, respetivamente. Nos estudos de fase 3, o mirabegrom foi administrado com ou sem alimentos e demonstrou eficácia e segurança em ambos os casos. Assim, mirabegrom pode ser tomado com ou sem alimentos na dose recomendada.

População pediátrica

O modelo farmacocinético da população previu que os doentes que recebem mirabegrom após ingestão de alimentos apresentariam 44,7% da AUC_{tau} no estado estacionário relativamente a uma dose igual administrada em jejum. Este valor é consistente com os resultados AUC_{inf} observados nos estudos sobre os efeitos dos alimentos com dose única de mirabegrom. No estudo pediátrico de fase 3, mirabegrom foi administrado com alimentos e demonstrou segurança e eficácia. As recomendações posológicas baseiam-se nas exposições previstas após ingestão de alimentos. Assim, nos doentes pediátricos, mirabegrom deve ser tomado com alimentos na dose recomendada.

Distribuição

Adultos

Mirabegrom é extensamente distribuído. O volume de distribuição no estado estacionário (V_{ss}) é de aproximadamente 1670 l. Mirabegrom liga-se às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 71%) e apresenta uma afinidade moderada para a albumina e alfa 1-glicoproteína ácida. Mirabegrom distribui-se nos eritrócitos. As concentrações eritrocitárias *in vitro* de ^{14}C -mirabegrom foram 2 vezes superiores às concentrações plasmáticas.

População pediátrica

O volume de distribuição de mirabegrom foi relativamente grande e aumentou em doentes com maior peso corporal em conformidade com os princípios alométricos baseados na análise farmacocinética da população. A idade, o sexo e a população de doentes não tiveram impacto sobre o volume de distribuição depois de se ter em conta as possíveis diferenças no peso corporal.

Biotransformação

Mirabegrom é metabolizado por inúmeras vias envolvendo desalquilação, oxidação, glucuronidação (direta) e hidrólise de amidas. Mirabegrom é o componente circulante principal após uma dose única de ^{14}C -mirabegrom. Foram identificados dois metabolitos principais no plasma humano adulto; ambos são glucurónidos de fase 2, representando 16% e 11% da exposição total. Estes metabolitos não são ativos farmacologicamente.

Com base em estudos *in vitro*, não é expectável que o mirabegrom iniba o metabolismo de medicamentos coadministrados metabolizados pelas enzimas do citocromo P450: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2E1 porque o mirabegrom não inibiu a atividade destas enzimas

em concentrações clinicamente relevantes. Mirabegrom não induz a CYP1A2 ou CYP3A. Prevê-se que mirabegrom não cause uma inibição clinicamente relevante do transporte de fármacos mediado por OCTs.

Embora os estudos *in vitro* sugiram um papel do CYP2D6 e do CYP3A4 no metabolismo oxidativo de mirabegrom, os resultados *in vivo* indicam que estas isoenzimas desempenham um papel limitado na eliminação global. Estudos *in vitro* e *ex vivo* demonstraram o envolvimento da butirilcolinesterase, UGT e possivelmente a desidrogenase alcoólica (ADH) no metabolismo de mirabegrom, para além do CYP3A4 e CYP2D6.

Polimorfismo do CYP2D6

Em indivíduos adultos saudáveis que são genotipicamente metabolizadores pobres de substratos do CYP2D6 (usados como substitutos para a inibição do CYP2D6), a C_{max} e AUC_{inf} médias de uma dose única de 160 mg de mirabegrom de LI, foram 14% e 19% maiores do que em metabolizadores extensivos, indicando que o polimorfismo genético do CYP2D6 tem um impacto mínimo na exposição plasmática média de mirabegrom. Não é expectável e não foi estudada a interação de mirabegrom com um inibidor conhecido do CYP2D6. Não é necessário ajuste de dose para mirabegrom quando administrado com inibidores do CYP2D6 ou em doentes adultos que são metabolizadores pobres do CYP2D6.

Eliminação

Adultos

A depuração plasmática total (CL_{tot}) é de aproximadamente 57 l/h. A semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) é de aproximadamente 50 horas. A depuração renal (CL_R) é de aproximadamente 13 l/h, o que corresponde a cerca de 25% da CL_{tot} . A eliminação renal de mirabegrom é feita principalmente por secreção tubular ativa, acompanhada de filtração glomerular. A excreção urinária de mirabegrom não alterado é dependente da dose e varia desde aproximadamente 6,0% após uma dose diária de 25 mg até 12,2% após uma dose diária de 100 mg. Após a administração de 160 mg de ^{14}C -mirabegrom a voluntários saudáveis, cerca de 55% do radiomarcador foi recuperado na urina e 34% nas fezes. Mirabegrom não alterado foi responsável por 45% da radioatividade urinária, pressupondo a presença de metabolitos. Mirabegrom não alterado representou a maioria da radioatividade fecal.

População pediátrica

O aumento da depuração de mirabegrom é expectável em doentes com maior peso corporal em conformidade com os princípios alométricos baseados na análise farmacocinética da população. O parâmetro de depuração aparente foi afetado significativamente pela dose, formulação e efeitos dos alimentos na biodisponibilidade relativa. Os valores da depuração aparente foram altamente variáveis, embora geralmente semelhantes entre crianças e adolescentes, apesar das diferenças no peso corporal, devido a estes efeitos na biodisponibilidade.

Idade

Adultos

A C_{max} e a AUC de mirabegrom e dos seus metabolitos após doses múltiplas orais em idosos voluntários (≥ 65 anos) foram similares às verificadas em voluntários mais jovens (18–45 anos).

População pediátrica

Nos doentes com 3 a menos de 18 anos de idade, não foi expectável que a idade tivesse qualquer impacto nos parâmetros farmacocinéticos principais de mirabegrom, depois de se ter em conta as diferenças no peso corporal. Os modelos que incluíram a idade não resultaram em melhorias significativas no modelo farmacocinético da população pediátrica, indicando que a inclusão do peso corporal foi suficiente para explicar diferenças na farmacocinética de mirabegrom devido à idade.

Género

Adultos

A C_{max} e a AUC no sexo feminino são aproximadamente 40% e 50% superiores às verificadas no sexo masculino. As diferenças na C_{max} e AUC relacionadas com o género são atribuídas a diferenças no peso corporal e biodisponibilidade.

População pediátrica

O género não tem um impacto significativo na farmacocinética de mirabegrom na população pediátrica com 3 a menos de 18 anos de idade.

Raça

A farmacocinética de mirabegrom em adultos não é influenciada pela raça.

Compromisso renal

Após administração de uma dose única de 100 mg de Betmiga em voluntários adultos com compromisso renal ligeiro (TFGe-MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²), a C_{max} e a AUC médias de mirabegrom aumentaram em 6% e 31% em relação a voluntários adultos com função renal normal. Em voluntários adultos com compromisso renal moderado (TFGe-MDRD de 30 a 59 ml/min/1,73 m²), a C_{max} e a AUC aumentaram 23% e 66%, respetivamente. Em voluntários adultos com compromisso renal grave (TFGe-MDRD de 15 a 29 ml/min/1,73 m²), os valores médios de C_{max} e AUC foram 92% e 118% superiores. Mirabegrom não foi estudado em doentes com doença renal terminal (TFGe < 15 ml/min/1,73 m² ou doentes em hemodiálise).

Compromisso hepático

Após administração de uma dose única de 100 mg de Betmiga em voluntários adultos com compromisso hepático ligeiro (Classe A Child-Pugh), a C_{max} e a AUC médias de mirabegrom aumentaram em 9% e 19% em relação a voluntários adultos com função hepática normal. Em voluntários adultos com compromisso hepático moderado (Classe B Child-Pugh), os valores médios de C_{max} e AUC foram 175% e 65% superiores. Mirabegrom não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Classe C Child-Pugh).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos pré-clínicos identificaram órgãos-alvo de toxicidade que são consistentes com as observações clínicas. Em ratos, foram observados aumentos transitórios nas enzimas hepáticas e alterações nos hepatócitos (necrose e diminuição das partículas de glicogénio) e uma redução dos níveis de leptina no plasma. Foi observado um aumento da frequência cardíaca em ratos, coelhos, cães e macacos. Estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade não mostraram potencial genotóxico ou carcinogénico *in vivo*.

Mirabegrom não teve qualquer efeito discernível nos níveis de hormonas gonadotrópicas ou de hormonas esteroides sexuais. Adicionalmente, não foram observados efeitos na fertilidade em doses subletais (a dose equivalente humana foi 19 vezes superior à dose máxima recomendada para humanos (DMRH)). Os principais resultados nos estudos de desenvolvimento embrionário em coelhos incluíram malformações do coração (aorta dilatada, cardiomegalia), em exposições sistémicas 36 vezes superiores ao observado na DMRH. Além disso, foram observadas em coelhos malformações no pulmão (ausência de lobo acessório do pulmão) e aumento dos insucessos pós-implantação em exposições sistémicas 14 vezes superiores ao observado na DMRH, embora no rato se tenham verificado efeitos reversíveis de ossificação (costelas com ondulações, atraso na ossificação, diminuição da ossificação do esterno, metacarpo e metatarso) em níveis de exposições sistémicas

22 vezes superiores ao observado na DMRH. A toxicidade embriofetal observada ocorreu em doses associadas a toxicidade materna. As malformações cardiovasculares observadas nos coelhos demonstraram ser mediadas pela ativação dos recetores adrenérgicos beta-1.

O perfil de segurança global observado em ratos juvenis foi comparável ao observado em animais adultos. Os estudos de segurança com dose repetida, realizados em ratos juvenis, não mostraram qualquer efeito sobre o desenvolvimento físico ou maturidade sexual. A administração de mirabegrom desde o desmame até à maturação sexual não teve qualquer efeito na capacidade de acasalamento, fertilidade ou desenvolvimento embriofetal. A administração de mirabegrom aumentou a lipólise e consumo de alimentos em ratos juvenis.

Estudos farmacocinéticos levados a cabo com o mirabegrom marcado radioativamente mostraram que o composto de origem e/ou os seus metabolitos são excretados no leite de ratos em níveis aproximadamente 1,7 vezes superiores aos plasmáticos, 4 horas após a administração (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Macrogol 8000 e 2 000 000
Hidroxipropilcelulose
Butil-hidroxitolueno
Estearato de magnésio

Revestimento

Betmiga 25 mg comprimidos de libertação prolongada

Hipromelose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

Betmiga 50 mg comprimidos de libertação prolongada

Hipromelose 2910, 6 mPa.s
Macrogol 8000
Óxido de ferro amarelo (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters alumínio-alumínio em cartonagens contendo 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ou 200 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/809/001 – 006
EU/1/12/809/008 - 013
EU/1/12/809/015 - 018

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 20 de dezembro de 2012
Data da última renovação: 18 de setembro de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

08/2024

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.