

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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

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).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos (incluindo doentes idosos)

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

Populações especiais

Compromisso renal e compromisso hepático

Betmiga não foi estudado em doentes com doença renal terminal (TFG < 15 ml/min/1,73m² ou doentes em hemodiálise) ou 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 indivíduos com compromisso renal ou compromisso hepático na ausência e na presença de inibidores potentes do CYP3A (ver secções 4.4, 4.5 e 5.2).

Tabela 1: Recomendações posológicas diárias em indivíduos com compromisso renal ou compromisso hepático na ausência e na presença de inibidores fortes do CYP3A

		Inibidores potentes do CYP3A ⁽³⁾	
		Sem inibidor	Com inibidor
Compromisso renal ⁽¹⁾	Ligeiro	50 mg	25 mg
	Moderado	50 mg	25 mg
	Grave	25 mg	Não recomendado
Compromisso hepático ⁽²⁾	Ligeiro	50 mg	25 mg
	Moderado	25 mg	Não recomendado

1. Ligeira: 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. Ligeira: Classe A Child-Pugh; Moderada: Classe B Child-Pugh.
3. Inibidores potentes do CYP3A, ver secção 4.5

Género

Não é necessário ajuste da dose baseada no género.

População pediátrica

A segurança e eficácia do mirabegrom em crianças de idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

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.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

Betmiga não foi estudado em doentes com doença renal terminal (TFG < 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 de 15 a 29 ml/min/1,73 m²); tendo por base um estudo farmacocinético (ver secção 5.2), recomenda-se uma redução de dose para 25 mg nesta população. Não é recomendada a utilização deste medicamento em doentes com compromisso renal grave (TFG 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

Mirabegrom pode aumentar a pressão arterial. A pressão arterial deve ser avaliada no início do tratamento com mirabegrom e monitorizada regularmente, sobre tudo 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).

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 do colo vesical e doentes que tomam medicamentos antimuscarínicos para BH

Foi notificada retenção urinária em doentes com obstrução do colo vesical (OCV) e em doentes a tomar 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 OCV não demonstrou um aumento da retenção urinária em doentes tratados com Betmiga; no entanto Betmiga deve ser administrado com precaução em doentes com OCV 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 (P-gp) e dos transportadores de influxo de cationes 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 P-gp.

Dados *in vivo*

Interações medicamentosas

O efeito da coadministração de medicamentos sobre a farmacocinética do 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/P-gp, 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 (TFG 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, com ou sem alimentos (ver secção 4.2). Betmiga não está recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG 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 P-gp 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 P-gp.

Polimorfismo CYP2D6

O polimorfismo genético do CYP2D6 tem um impacto mínimo na exposição plasmática média do mirabegrom (ver secção 5.2). Não é expectável e não foi estudada a interação do 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 do mirabegrom em substratos do CYP2D6

Em voluntários saudáveis, a potência inibitória do mirabegrom face à CYP2D6 é moderada e a atividade do CYP2D6 recupera no prazo de 15 dias após a descontinuação do 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 o 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 do mirabegrom em transportadores

O mirabegrom é um inibidor fraco da P-gp. O mirabegrom aumentou em 29% a C_{max} e em 27% a AUC, do substrato da P-gp 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 P-gp do mirabegrom, quando o Betmiga é combinado com substratos sensíveis à P-gp, como por exemplo o dabigatran.

Outras interações

Não foram observadas interações clinicamente significativas quando o 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 do mirabegrom devido a interações medicamentosas podem estar associados a aumentos da frequência cardíaca.

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

Existem dados limitados da utilização de Betmiga em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Este medicamento não é recomendado durante a gravidez.

Amamentação

Betmiga 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 do mirabegrom na produção de leite em humanos, a sua presença no leite materno humano ou os seus efeitos nas crianças amamentadas. Mirabegrom 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 do 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 do Betmiga em 8 433 doentes com BH, dos quais 5.648 receberam pelo menos uma dose de mirabegrom no programa clínico de fase II/III e 622 doentes receberam Betmiga durante pelo menos 1 ano (365 dias). Nos três ensaios de 12 semanas de fase III, com dupla ocultação, controlados com placebo, 88% dos doentes completaram o tratamento com este medicamento e 4% descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos. A maior parte das reações adversas foram ligeiras a moderadas em termos de gravidade.

As reações adversas mais frequentes notificadas em doentes tratados com Betmiga 50 mg, durante os três ensaios de 12 semanas de fase III, 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 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 III, com dupla ocultação, controlados com placebo.

Lista tabelada de reações adversas

A seguinte tabela reflete as reações adversas observadas com mirabegrom nos três estudos de 12 semanas de fase III, 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 (não pode ser estabelecida com os 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	Desconhecido (não pode ser calculado 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*				
Afeções oculares			Edema palpebral		
Cardiopatias	Taquicardia	Palpitações Fibrilhação auricular			
Vasculopatias				Crise Hipertensiva*	
Doenças gastrointestinais	Náusea* Obstipação* Diarreia*	Dispepsia Gastrite	Edema labial		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária Erupção Erupção maculosa Erupção papulosa Prurido	Vasculite leucocitoclásica Púrpura Angioedema*		
Afeções 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 Aumento da GGT Aumento da			

		AST Aumento da ALT			
--	--	--------------------------	--	--	--

* observado durante a experiência pós-comercialização.

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 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 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: Antiespasmódico urinário, 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 rato 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, o mirabegrom mostrou um decréscimo da frequência da micção. Estes resultados indicam que o 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 o 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 do colo vesical (OCV), 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 OCV, foram avaliados os efeitos do 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/OCV, a variação média (SE) 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 do sexo masculino e n = 153 voluntários 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 que 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, o 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 com BH

Em doentes com BH (idade média de 59 anos) que tomaram Betmiga 50 mg, uma vez por dia, nos estudos de 12 semanas de fase III 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.

Efeito na pressão intraocular (PIO)

Mirabegrom 100 mg uma vez por dia não aumentou a PIO em indivíduos saudáveis, após 56 dias de tratamento. Num estudo de fase I, com 310 indivíduos saudáveis, que avaliou o efeito do 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% da variação do tratamento entre mirabegrom 100 mg e placebo foi de 0,3 mmHg.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do Betmiga no tratamento da bexiga hiperativa com sintomas de urgência e frequência com ou sem incontinência, foi avaliada em três ensaios aleatorizados de fase III, 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% 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 2 e 3).

Tabela 2: Medidas de eficácia coprimárias e secundárias selecionadas ao fim do tratamento, para ensaios combinados

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 primária)		
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 † (95% CI)	--	-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 de início.

IC: Intervalo de Confiança

Tabela 3: Medidas de eficácia coprimárias e secundárias selecionadas ao fim do tratamento nos estudos 046, 047 e 074

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
Varição média desde o valor basal †	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Varição média em relação ao placebo †	--	-0,41	-0,10	--	-0,34	--	-0,42
Intervalo de Confiança 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
Varição média desde o valor basal †	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	-1,60
Varição média em relação ao placebo †	--	-0,60	-0,25	--	-0,61	--	-0,42
Intervalo de Confiança 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#
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
Varição média desde o valor basal †	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Varição média em relação ao placebo †	--	11,9	12,6	--	11,1	--	12,4
Intervalo de Confiança 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
Varição média desde o valor basal †	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Varição média em relação ao placebo †	--	-0,09	-0,07	--	-0,11	--	-0,14
Intervalo de Confiança 95%	--	(-0,17, -0,02)	(-0,15, 0,01)	--	(-0,18, -0,04)	--	(-0,22, -0,06)

Parâmetro	Estudo 046			Estudo 047		Estudo 074	
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg
Valor p	--	0,018*	0,085	--	0,004*	--	<0,001‡
Número médio de episódios de incontinência por 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
Varição média desde o valor basal †	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Varição média em relação ao placebo †	--	-0,35	-0,07	--	-0,43	--	-0,39
Intervalo de Confiança 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
Varição média desde o valor basal †	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Varição média em relação ao placebo †	--	-0,60	-0,42	--	-0,75	--	-0,59
Intervalo de Confiança 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
Varição média desde o valor basal †	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Varição média em relação ao placebo †	--	0,66	0,55	--	0,8	--	0,83
Intervalo de Confiança 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, género 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 ao 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 de início.

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 III 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 ou 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 4).

Tabela 4: Medidas de eficácia coprimárias em doentes 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
Variação média desde o valor basal †	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,10
Variação média em relação ao placebo †	--	-0,57	--	-0,48	-0,10
Intervalo de Confiança 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
Variação média desde o valor basal †	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Variação média em relação ao placebo †	--	-0,74	--	-0,68	-0,20
Intervalo de Confiança 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
Variação média desde o valor basal †	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Variação média em relação ao placebo †	--	-0,70	--	-0,76	-0,06
Intervalo de Confiança 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
Variação média desde o valor basal †	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Variação média em relação ao placebo †	--	-0,67	--	-0,59	-0,08
Intervalo de Confiança 95%	--	(-0,99, -0,36)	--	(-1,15, -0,04)	(-0,64, 0,47)

Estudos combinados constituídos pelos 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 de início.

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento diferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com Betmiga num ou mais subgrupos de população pediátrica em “Tratamento de bexiga hiperativa idiopática” e em “Tratamento de hiperatividade neurogénica do detrusor” (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

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 aumentam proporcionalmente mais do que a dose ao longo do intervalo de doses. Na população 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 do mirabegrom no estado estacionário é aproximadamente o dobro da verificada com uma dose única.

Efeito dos alimentos na absorção

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

Distribuição

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 ¹⁴C-mirabegrom foram 2 vezes superiores às concentrações plasmáticas.

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 ¹⁴C-mirabegrom. Foram identificados dois metabolitos principais no plasma humano; ambos são glucurónidos de fase 2, representando 16% e 11% da exposição total. Estes metabolitos não são ativos farmacologicamente.

Com base em estudos *in vivo*, 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. O mirabegrom não induz a CYP1A2 ou CYP3A. Prevê-se que o 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 do 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 do mirabegrom, para além do CYP3A4 e CYP2D6.

Polimorfismo do CYP2D6

Em indivíduos saudáveis que são genotipicamente metabolizadores pobres de substratos do CYP2D (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% maior do que em metabolizadores extensivos, indicando que o polimorfismo genético do CYP2D6 tem um impacto mínimo na exposição plasmática média do mirabegrom. Não é esperado e não foi estudada a interação do mirabegrom com um inibidor conhecido do CYP2D6. Não é necessário ajuste de dose para o mirabegrom quando administrado com inibidores do CYP2D6 ou em doentes que são considerados metabolizadores pobres do CYP2D6.

Eliminação

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 do mirabegrom é feita principalmente por secreção tubular ativa, acompanhada de filtração glomerular. A excreção urinária do 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. O mirabegrom não alterado foi responsável por 45% da radioatividade urinária, pressupondo a presença de metabolitos. O mirabegrom não alterado representou a maioria da radioatividade fecal.

Idade

A C_{max} e a AUC do 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).

Género

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.

Raça

A farmacocinética do mirabegrom não é influenciada pela raça.

Compromisso renal

Após administração de uma dose única de 100 mg de Betmiga em voluntários com compromisso renal ligeiro (TFGe-MDRD de 60 a 89 ml/min/1,73 m²), a C_{max} e a AUC médias do mirabegrom aumentaram em 6% e 31% em relação a voluntários com função renal normal. Em voluntários 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 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. O mirabegrom não foi estudado em doentes com doença renal terminal (TFG < 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 com compromisso hepático ligeiro (Classe A Child-Pugh), a C_{max} e a AUC médias do mirabegrom aumentaram em 9% e 19% em relação a voluntários com função hepática normal. Em voluntários com compromisso hepático moderado (Classe B Child-Pugh), os valores médios de C_{max} e AUC foram 175% e 65%

superiores. O 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). 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*.

Não foram observadas efeitos na fertilidade em doses subletais (dose equivalente humana foi 19 vezes superior à dose máxima recomendada para humanos (DMRH)). Os principais resultados nos estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhos incluíram malformações do coração (aorta dilatada, cardiomegalia), em exposições sistémicas 36 vezes superiores ao observado no MHRD. Além disso, foram observadas em coelhos malformações no pulmão (ausência de lobo acessório do pulmão) e aumento dos insucessos pós-implante em exposições sistémicas 14 vezes superiores ao observado no MHRD, 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 no MHRD. A toxicidade embiofetal observada ocorreu em doses associadas a toxicidade materna. As malformações cardiovasculares observadas nos coelhos demonstraram ser mediadas pela ativação dos recetores adrenérgicos beta-1.

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)

Revestimento 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.

Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 6 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer qualquer condição de armazenamento especial.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters alumínio-alumínio em cartonagens contendo 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ou 200 comprimidos. Frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com tampa de segurança em polipropileno (PP) e um excicante de sílica gel, contendo 90 comprimidos. Cada embalagem contém um frasco.

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 – 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

{DD/MM/AAAA}

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-c da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Betmiga 25 mg comprimidos de liberação prolongada
mirabegrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de mirabegrom

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos de liberação prolongada
20 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
50 comprimidos de liberação prolongada
60 comprimidos de liberação prolongada
90 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada
200 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir o comprimido inteiro. Não esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/12/809/001 10 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/002 20 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/003 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/004 60 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/005 90 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/006 200 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/015 50 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/016 100 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}

NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM PARA BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Betmiga 50 mg comprimidos de liberação prolongada
mirabegrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de mirabegrom

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos de liberação prolongada
20 comprimidos de liberação prolongada
30 comprimidos de liberação prolongada
50 comprimidos de liberação prolongada
60 comprimidos de liberação prolongada
90 comprimidos de liberação prolongada
100 comprimidos de liberação prolongada
200 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir o comprimido inteiro. Não esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

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

EU/1/12/809/008 10 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/009 20 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/010 30 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/011 60 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/012 90 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/013 200 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/017 50 comprimidos de libertação prolongada
EU/1/12/809/018 100 comprimidos de libertação prolongada

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Betmiga 25 mg comprimidos de liberação prolongada
mirabegrom

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Betmiga 50 mg comprimidos de liberação prolongada
mirabegrom

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA FRASCOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Betmiga 25 mg comprimidos de liberação prolongada
mirabegrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de mirabegrom

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir o comprimido inteiro. Não esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.
Após a abertura do frasco, utilizar o medicamento num prazo máximo de 6 meses

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/12/809/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

betmiga 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM PARA FRASCOS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Betmiga 50 mg comprimidos de liberação prolongada
mirabegrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de mirabegrom

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

90 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir o comprimido inteiro. Não esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP.
Após a abertura do frasco, utilizar o medicamento num prazo máximo de 6 meses

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/12/809/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

betmiga 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número}
SN: {número}
NN: {número}

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Betmiga 25 mg comprimidos de liberação prolongada
mirabegrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 25 mg de mirabegrom

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir o comprimido inteiro. Não esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.
Após a abertura do frasco, utilizar o medicamento num prazo máximo de 6 meses

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/12/809/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO Á DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Betmiga 50 mg comprimidos de liberação prolongada
mirabegrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 50 mg de mirabegrom

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

90 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Engolir o comprimido inteiro. Não esmagar.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP.
Após a abertura do frasco, utilizar o medicamento num prazo máximo de 6 meses

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/12/809/014

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO Á DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Betmiga e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Betmiga
3. Como tomar Betmiga
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Betmiga
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Betmiga e para que é utilizado

Betmiga contém a substância ativa mirabegrom. É um relaxante do músculo da bexiga (chamado agonista do recetor adrenérgico beta-3) que reduz a atividade numa bexiga hiperativa e trata os sintomas relacionados.

Betmiga é usado para tratar os sintomas da bexiga hiperativa em adultos, tais como:

- necessidade súbita em esvaziar a sua bexiga (chamado urgência ou imperiosidade)
- ter de esvaziar a bexiga mais vezes do que é habitual (chamado aumento da frequência urinária ou polaquiúria)
- não ser capaz de controlar quando deve esvaziar a bexiga (chamado incontinência de urgência)

2. O que precisa de saber antes de tomar Betmiga

Não tome Betmiga:

- se tem alergia ao mirabegrom ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem pressão arterial muito elevada e não controlada

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Betmiga:

- se tem problemas em esvaziar a sua bexiga ou se sofrer de jato fraco ou se tomar medicamentos para o tratamento da bexiga hiperativa, como por exemplo medicamentos anticolinérgicos
- se tem problemas de rim ou fígado. O seu médico pode precisar de reduzir a sua dose ou poderá dizer-lhe para não tomar Betmiga, principalmente se estiver a tomar outros medicamentos como o itraconazol, cetoconazol (infecções fúngicas), ritonavir (VIH/SIDA) ou claritromicina (infecções bacterianas). Informe o seu médico sobre os medicamentos que está a tomar.
- se tem uma alteração no ECG (traçado cardíaco) conhecida como prolongamento do intervalo QT ou se estiver a tomar qualquer medicamento que venha causar esta alteração, tal como:
 - o medicamentos utilizados para anomalias no ritmo cardíaco, como a quinidina, sotalol, procainamida, ibutilida, flecainida, dofetilida e amiodarona;
 - o medicamentos utilizados para a rinite alérgica;

- fármacos antipsicóticos (medicamentos para doenças mentais) como a tioridazina, mesoridazina, haloperidol e clorpromazina;
- anti-infecciosos como a pentamidina, moxifloxacina, eritromicina e claritromicina.

Se tem história de pressão arterial elevada, mirabegrom pode aumentar ou agravar a sua pressão arterial. É recomendado que o seu médico avalie a sua pressão arterial durante o tratamento com mirabegrom.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos, porque não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do Betmiga neste grupo etário.

Outros medicamentos e Betmiga

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Betmiga pode afetar a forma como os outros medicamentos atuam, e outros medicamentos podem afetar a forma de atuar deste medicamento.

- Diga ao seu médico se está a tomar tioridazina (um medicamento para doença mental), propafenona ou flecainida (medicamentos para ritmo cardíaco anormal), imipramina ou desipramina (medicamentos utilizados para a depressão). Estes medicamentos específicos podem necessitar de ajustes de dose pelo seu médico.
- Diga ao seu médico se está a tomar digoxina (um medicamento para a insuficiência cardíaca ou ritmo cardíaco anormal). Os níveis sanguíneos deste medicamento são medidos pelo seu médico. Se os níveis sanguíneos estiverem fora do intervalo, o seu médico pode ajustar a dose de digoxina.
- Diga ao seu médico se está a tomar o etexilato de dabigatrano (um medicamento utilizado para reduzir o risco de obstrução das veias cerebrais ou do corpo pela formação de coágulos sanguíneos em doentes com apresentam um tipo anormal de batimentos cardíacos (fibrilhação auricular) e factores de risco adicionais. Este medicamento pode necessitar de ajuste de dose pelo seu médico.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, não deve tomar o Betmiga.

Se está a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. É provável que o Betmiga passe para o seu leite materno. Deverá decidir com o seu médico, se deve tomar Betmiga ou amamentar. Não deve fazer ambas as coisas.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não existe informação que sugira que este medicamento afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Betmiga

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 50 mg, por via oral, uma vez por dia. Se tem problemas de rim ou fígado, o seu médico poderá necessitar de reduzir a sua dose para um comprimido de 25 mg, por via oral, uma vez por dia. Deve tomar este medicamento com líquidos e engolir o comprimido inteiro. Não esmague ou mastigue o comprimido. Betmiga pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tomar mais Betmiga do que deveria

Se tomou mais comprimidos do que devia tomar, ou se alguém acidentalmente tomou os seus comprimidos, contacte o seu médico, farmacêutico ou hospital para conselho imediato.

Os sintomas de sobredosagem podem incluir fortes batimentos do coração, um aumento da pulsação ou um aumento da pressão arterial.

Caso se tenha esquecido de tomar Betmiga

Se se esqueceu de tomar o seu medicamento, tome a dose em falta assim que se lembrar. Se for menos de 6 horas antes da próxima dose planeada, não tome essa dose e continue a tomar o seu medicamento à hora habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se se esquecer de várias doses diga ao seu médico e siga o conselho que ele lhe der.

Se parar de tomar Betmiga

Não pare prematuramente o tratamento com Betmiga, se não observar um efeito imediato. A sua bexiga poderá necessitar de algum tempo para se adaptar. Deve continuar a tomar os seus comprimidos. Não pare de os tomar se o estado da sua bexiga melhorar. Parar o tratamento, pode resultar em reaparecimento dos sintomas de bexiga hiperativa.

Não pare de tomar Betmiga sem primeiro falar com o seu médico, porque os seus sintomas de bexiga hiperativa podem regressar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais sérios podem incluir batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular). Trata-se de um efeito secundário pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas), mas se este efeito secundário ocorrer deve parar imediatamente de tomar o medicamento e procurar urgentemente conselho médico.

Se tiver dores de cabeça, especialmente, dores de cabeça súbitas tipo enxaqueca (latejante), informe o seu médico. Estes podem ser sinais de pressão arterial elevada grave.

Outros efeitos secundários incluem:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 doentes)

- Aumento da frequência cardíaca (taquicardia)
- Infecção das estruturas que transportam a urina (infecções do trato urinário)
- Náusea
- Obstipação
- Dor de cabeça
- Diarreia
- Tonturas

Efeitos secundário pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 doentes)

- Infecção da bexiga (cistite)
- Sentir o seu batimento cardíaco (palpitações)
- Infecção vaginal
- Indigestão (dispepsia)
- Infecção do estômago (gastrite)

- Inchaço das articulações
- Comichão na vulva ou vagina (prurido vulvovaginal)
- Pressão arterial aumentada
- Aumento das enzimas do fígado (GGT, AST e ALT).
- Comichão, erupção cutânea ou urticária (urticária, erupção, erupção maculosa, erupção papulosa, prurido)

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1000 doentes)

- Inchaço da pálpebra (edema palpebral)
- Inchaço dos lábios (edema labial)
- Inchaço das camadas mais profundas da pele devido à acumulação de fluidos, que pode afetar qualquer parte do corpo, incluindo o rosto, língua ou garganta e pode causar dificuldade em respirar (angioedema)
- Pequenas manchas roxas na pele (púrpura)
- Inflamação dos pequenos vasos sanguíneos afetando principalmente a pele (vasculite leucocitoclástica).
- Incapacidade de esvaziar a bexiga (retenção urinária)

Efeitos secundários muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 doentes)

- Crise hipertensiva

Efeitos secundários desconhecidos (a frequência não pode ser calculada com os dados disponíveis)

- Insónia
- Confusão

Betmiga pode aumentar as suas hipóteses de dificuldade em esvaziar a sua bexiga, se tiver obstrução da saída da bexiga ou se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da bexiga hiperativa. Informe imediatamente o seu médico, se tiver dificuldade em esvaziar a sua bexiga.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Betmiga

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, blister ou frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Após a primeira abertura do frasco, os comprimidos podem ser armazenados durante 6 meses.

Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de armazenamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Betmiga

- A substância ativa é mirabegrom. Cada comprimido contém 25 mg ou 50 mg de mirabegrom.

Betmiga 25 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido contem 25 mg de mirabegrom

Betmiga 50 mg comprimidos de libertação prolongada

Cada comprimido contem 50 mg de mirabegrom

- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: Macrogol, hidroxipropilcelulose, butil-hidroxitolueno, estearato de magnésio

Revestimento: Hipromelose, macrogol, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172) (apenas no comprimido de 25 mg).

Qual o aspeto de Betmiga e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de libertação prolongada revestidos por película de Betmiga 25 mg são ovais, comprimidos revestidos por película castanhos gravados com o logotipo da companhia e “325” no mesmo lado.

Os comprimidos de libertação prolongada revestidos por película de de Betmiga 50 mg são ovais, comprimidos revestidos por película amarelos, gravados com o logotipo da companhia e “355” no mesmo lado.

Betmiga está disponível em blisters alumínio-alumínio em embalagens contendo 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ou 200 comprimidos e em frascos de polietileno de alta densidade (HDPE) com excicante de sílica gel e fecho de segurança resistente às crianças contendo 90 comprimidos.

É possível que nem todas as apresentações sejam comercializadas no seu país. O frasco pode não estar disponível no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB
Tel.: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V.Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43 430355

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21447184

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel.: +49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Eesti

Biocodex OÜ
Tel.: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o
Tel: +385 1670 0102

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf
Sími: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel.: +371 67 619365

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 66 76 46 00

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o
Tel: +386 14011400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0)203 379 8700

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Anexo IV
**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de
Introdução no Mercado**

O titular de AIM reviu cumulativamente casos de estado confusional utilizando o HLG_T (*high level group term*) Delírio (incluindo confusão). Dos 138 casos identificados, nenhum foi considerado como um caso índice pelo Titular de AIM e apenas 55 casos foram classificados como informativos. Destes casos informativos, apenas 14 foram descritos detalhadamente visto que foram considerados como casos informativos positivos. Dentro destes casos, em 9 doentes, os sintomas de confusão iniciaram-se até 1 semana após o início de mirabegrom e todos tiveram uma suspensão de uso positiva. Os doentes recuperaram num curto período de tempo após a descontinuação de mirabegrom. Houve também um caso com confirmação positiva dos sintomas após a readministração de mirabegrom por três vezes. Além disso, entre os casos considerados pelo titular da AIM como casos informativos confundidos, há também um caso de confusão agravado 2 dias após o início de mirabegrom e na história clínica ocorreu um episódio semelhante 2 meses antes do relatório após o início de mirabegrom.

Cumulativamente e de acordo com as tabelas resumo, estado confusional foi o distúrbio psiquiátrico mais frequentemente notificado (37 notificações graves, 18,5% dos distúrbios psiquiátricos graves notificados).

Em resumo, apesar de a maioria dos doentes apresentarem condições clínicas pré-existentes ou medicação concomitante que pode causar confusão, há alguns casos com tempo de início restrito e uma suspensão de uso positiva e dois casos com readministração positiva (um confirmado e outro suspeito). A maioria dos doentes são idosos, de acordo com a informação incluída no EVDAs, mas também existem doentes não idosos. Além disso, a utilização de mirabegrom em doentes idosos é elevada de acordo com os dados da exposição pós-comercialização apresentados no RPS.

Por conseguinte, após rever todos os dados, o estado confusional deve ser incluído na secção 4.8 do RCM com frequência desconhecida.