

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

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 ≥ 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 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)
Infecções 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 infecção 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 supratrapêuticas (100 e 200 mg uma vez por dia) sobre o intervalo QTcI. As doses supratrapêuticas 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 seleccionadas 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, 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 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
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 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
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 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
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 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
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 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 neurogénica 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 ≥ 35 kg receberam comprimidos e os doentes com peso < 35 kg (ou ≥ 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 glucuronídeos 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 embriofetal 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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensão oral de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco contém 8,3 g de mirabegrom granulado para suspensão oral de libertação prolongada, (830 mg de mirabegrom).

Após a reconstituição, um frasco contém 105 ml de suspensão oral. Cada ml de suspensão oral contém 8 mg de mirabegrom.

Excipientes com efeito conhecido

Cada ml de suspensão oral contém 0,5 mg de para-hidroxibenzoato de etilo (E214)

Cada ml de suspensão oral contém 1,4 mg de para-hidroxibenzoato de metilo (E218)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para suspensão oral de libertação prolongada.

Granulado branco amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Betmiga granulado para suspensão oral 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

Betmiga granulado para suspensão oral de libertação prolongada ou Betmiga comprimidos 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.

A dose recomendada de Betmiga granulado para suspensão oral de libertação prolongada é determinada com base no peso do doente e deve ser administrada uma vez por dia, em conjunto com alimentos. O tratamento deve ser iniciado utilizando a dose inicial recomendada. Subsequentemente, a dose pode ser aumentada até à dose eficaz mais baixa. A dose máxima não deve ser excedida. A terapêutica dos doentes que atingirem 35 kg de peso corporal, ou mais durante o tratamento, pode ser alterada da formulação de suspensão oral para a formulação de comprimidos, desde que os doentes possam engolir os comprimidos. 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.

A tabela seguinte apresenta as doses de suspensão oral por intervalo de peso corporal.

Tabela 1: Recomendações posológicas diárias de suspensão oral em doentes pediátricos com HND, com 3 a menos de 18 anos de idade, de acordo com o peso corporal

Intervalo de peso corporal (kg)	Dose inicial (ml)	Dose máxima (ml)
11 a < 22	3	6
22 a < 35	4	8
≥ 35	6	10

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 granulado para suspensão oral de libertação prolongada não foi estudado em doentes com doença renal terminal (DRT) (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) < 15 ml/min/1,73 m²), 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 pediátricos com HND, com 3 a menos de 18 anos de idade com compromisso renal ou hepático, com base no peso corporal (ver secções 4.4 e 5.2).

Tabela 2: Recomendações posológicas diárias de suspensão oral em doentes pediátricos com HND, com 3 a menos de 18 anos de idade e compromisso renal ou hepático, de acordo com o peso corporal

Parâmetro	Classificação	Intervalo de peso corporal (kg)	Dose inicial (ml)	Dose máxima (ml)
Compromisso renal ⁽¹⁾	Ligeiro/Moderado*	11 a < 22	3	6
		22 a < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Grave**	11 a < 22	3	3
		22 a < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	DRT	Não recomendado		
Compromisso hepático ⁽²⁾	Ligeiro*	11 a < 22	3	6
		22 a < 35	4	8
		≥ 35	6	10
	Moderado**	11 a < 22	3	3
		22 a < 35	4	4
		≥ 35	6	6
	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. 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

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

Modo de administração

Mirabegrom granulado para suspensão oral de libertação prolongada destina-se a ser usado por via oral e deve ser tomado uma vez por dia, com alimentos.

O granulado deve ser reconstituído com 100 ml de água antes da administração. Se for fornecido um copo de medida, este deve ser utilizado para medir o volume de água utilizado para a reconstituição. As instruções para a reconstituição do medicamento antes da administração são fornecidas na secção 6.6. Após a reconstituição, a suspensão oral é uma suspensão amarela acastanhada pálida.

A seringa para uso oral e o adaptador fornecidos com Betmiga granulado para suspensão oral de libertação prolongada devem ser utilizados para medir e administrar a dose correta.

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 ≥ 180 mm Hg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mm Hg.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Compromisso renal

Mirabegrom não foi estudado em doentes com DRT (TFGe < 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 (TFGe de 15 a 29 ml/min/1,73 m²); tendo por base um estudo farmacocinético (ver secção 5.2), recomenda-se uma dose não superior à dose inicial 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

Mirabegrom 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 em 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, mirabegrom, 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 a bexiga hiperativa (BH)

Foi notificada retenção urinária em doentes com obstrução da saída da bexiga (OSB) 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 OSB não demonstrou um aumento da retenção urinária em doentes tratados com mirabegrom; no entanto, mirabegrom deve ser administrado com precaução em doentes com OSB clinicamente significativa. Mirabegrom também deve ser administrado com precaução em doentes a tomar medicamentos antimuscarínicos para o tratamento da BH.

Excipientes

Mirabegrom granulado para suspensão oral de libertação prolongada contém para-hidroxibenzoato de etilo (E214) e para-hidroxibenzoato de metilo (E218). Estas substâncias podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 10 ml de suspensão oral, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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), CYP2D6, butirilcolinesterase, uridina difosfato glucuronil transferase (UGT), transportador de efluxo glicoproteína P (gp-P) e transportadores de influxo de catiões orgânicos (OCT) OCT1, OCT2 e OCT3. Estudos com mirabegrom que usaram microsomias hepáticas humanas e enzimas CYP humanas recombinantes mostraram que 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 mirabegrom é combinado com inibidores do CYP3A e/ou da gp-P. 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 não é superior à dose inicial (ver secção 4.2). Mirabegrom 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 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 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 mirabegrom 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 granulado para suspensão oral de libertação prolongada não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam 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 granulado para suspensão oral de libertação prolongada 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 granulado para suspensão oral de libertação prolongada 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 granulado para suspensão oral de libertação prolongada 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 mirabegrom 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 mirabegrom 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 acontecimentos 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 mirabegrom 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 mirabegrom 50 mg. A taquicardia levou à descontinuação do tratamento em 0,1% dos doentes que receberam mirabegrom 50 mg. A frequência de infeções do trato urinário foi de 2,9% nos doentes que receberam mirabegrom 50 mg. As infeções do trato urinário não levaram a descontinuação do tratamento em nenhum dos doentes que receberam mirabegrom 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); 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.

Classes 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)
Infecções e infestações	Infecção do trato urinário	Infecção vaginal Cistite			
Perturbações do foro psiquiátrico					Insónia* Estado confusional*
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia* Tonturas*				
Afeções 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 cutânea Erupção maculosa Erupção papulosa Prurido	Vasculite leucocitoclástica 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		Pressão arterial aumentada			

*observado durante a experiência pós-comercialização

População pediátrica

A segurança de mirabegrom suspensão oral e comprimidos 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 infecção 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

Mirabegrom, 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

Mirabegrom, 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 mirabegrom 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 mirabegrom 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 mirabegrom 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 (tolterodina 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 seleccionadas 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)		

Parâmetro	Ensaio combinados (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegrom 50 mg
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 seleccionadas 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	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38

Parâmetro	Estudo 046			Estudo 047		Estudo 074	
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg
valor basal*							
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‡
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

Parâmetro	Estudo 046			Estudo 047		Estudo 074	
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg
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
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§

Parâmetro	Estudo 046			Estudo 047		Estudo 074	
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg
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, 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 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.

Mirabegrom 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	Ensaios combinados (046, 047, 074)		Estudo 046		
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg

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 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
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 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
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 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

Parâmetro	Ensaio combinados (046, 047, 074)		Estudo 046		
	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Placebo	Mirabegrom 50 mg	Tolterrodina LP 4 mg
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 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 neurogénica do detrusor em doentes pediátricos

A eficácia de mirabegrom suspensão oral e comprimidos 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 ≥ 35 kg receberam comprimidos e os doentes com peso < 35 kg (ou ≥ 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)

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)†		
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 granulado para suspensão oral de libertação modificada 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

Comprimidos

Adultos

Após administração oral de mirabegrom em voluntários adultos saudáveis, o mirabegrom é absorvido atingindo o pico de concentração plasmática (C_{max}) entre 3 a 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.

Comprimidos ou granulado para suspensão oral

População pediátrica

O valor T_{max} mediano de mirabegrom após a administração oral de uma única dose de mirabegrom suspensão oral ou comprimidos 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 suspensão oral ou comprimidos 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

Comprimidos

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 em adultos, 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.

Comprimidos ou granulado para suspensão oral

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

Comprimidos

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.

Comprimidos ou granulado para suspensão oral

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 glucuronídeos 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. 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 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 o mirabegrom quando administrado com inibidores do CYP2D6 ou em doentes adultos que são metabolizadores pobres do CYP2D6.

Eliminação

Comprimidos

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. 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.

Comprimidos ou granulado para suspensão oral

População pediátrica

O aumento da depuração de mirabegrom é expectável com o aumento do 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

Comprimidos

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).

Comprimidos ou granulado para suspensão oral

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 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

Comprimidos

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.

Comprimidos ou granulado para suspensão oral

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 a administração de uma dose única de 100 mg de mirabegrom 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 mirabegrom 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 embriofetal 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 embrionário. 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

Sulfonato de poliestireno sódico
Ácido clorídrico diluído
Goma xantana
Hipromelose
Manitol (E421)
Estearato de magnésio
Acessulfame de potássio
Para-hidroxibenzoato de metilo (E218)
Para-hidroxibenzoato de etilo (E214)
Simeticone
Sílica coloidal hidratada

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir

3 anos

Após a reconstituição

Conservar a suspensão reconstituída abaixo de 25 °C até um máximo de 28 dias, após a data de preparação da suspensão. Não refrigerar ou congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar o frasco na bolsa por abrir para proteger da humidade até ao momento da reconstituição.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Existem duas apresentações de Betmiga granulado para suspensão oral de libertação modificada, e ambas são fornecidas com vários componentes para reconstituição. Uma apresentação contém:

- Na embalagem: bolsa, seringa para uso oral de 5 ml, adaptador e folheto informativo
- Na bolsa: copo de medida, frasco âmbar (118 ml) de tereftalato de polietileno (PET) com tampa de rosca em polipropileno (PP) e exsiccante

A outra apresentação contém:

- Na embalagem: bolsa, seringa para uso oral de 5 ml, adaptador e folheto informativo

- Na bolsa: frasco âmbar (118 ml) de tereftalato de polietileno (PET) com tampa de rosca em polipropileno (PP) e exsicante

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

O copo de medida tem uma graduação de 10 ml (máx. 60 ml) e a seringa para uso oral tem uma graduação de 0,1 ml e 0,5 ml (máx. 5 ml).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Conserve a seringa para uso oral e o adaptador num local limpo e seco, protegido da luz solar e do calor.

Utilize o copo de medida (se fornecido) para reconstituir o granulado antes da administração (consulte as instruções de reconstituição abaixo). Após a reconstituição com 100 ml de água, a suspensão oral é uma suspensão amarela acastanhada pálida.

Após a reconstituição do granulado, agite o frasco vigorosamente durante 1 minuto antes de cada utilização. A seringa para uso oral fornecida com Betmiga granulado para suspensão oral de libertação prolongada tem de ser utilizada em conjunto com o adaptador para medir e administrar a dose correta.

Instruções de reconstituição

1. Abra a embalagem e retire a bolsa, a seringa e o adaptador. Mantenha o frasco na bolsa por abrir até ao momento da reconstituição.
2. Quando estiver pronto para realizar a reconstituição, abra a bolsa e retire o frasco e o copo de medida.
3. Descarte a bolsa vazia e o exsicante. Não ingerir o exsicante.
4. Bata na parte superior do frasco fechado várias vezes para soltar o granulado.
5. Coloque o frasco numa superfície plana e remova a tampa.
6. Meça um volume total de 100 ml de água e verta esse volume para o frasco. Se o copo de medida for fornecido, utilize-o para primeiro medir 50 ml de água e verta esse volume para o frasco. Utilize o copo de medida novamente para medir outros 50 ml de água e verta esse volume para o frasco.
7. Volte a colocar a tampa no frasco. Imediatamente, agite vigorosamente durante 1 minuto e, em seguida, deixe repousar durante 10 a 30 minutos. Agite vigorosamente uma vez mais, durante 1 minuto.
8. Registe um prazo de 28 dias a partir da data de reconstituição no rótulo do frasco.
9. Coloque o frasco numa superfície plana e remova a tampa.
10. Pressione o adaptador firmemente contra o gargalo do frasco.
11. Certifique-se de que a parte superior do adaptador está alinhada com a parte superior do gargalo. O adaptador deve permanecer no gargalo do frasco até ao final do prazo de validade de 28 dias.
12. Volte a colocar a tampa no frasco.

Limpeza da seringa para uso oral

Após a utilização, limpe a seringa para uso oral com água morna.

A seringa para uso oral pode ser utilizada ao longo do prazo de validade de 28 dias após a primeira abertura (ver secção 6.3).

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais. Descartar qualquer medicamento restante 28 dias após a reconstituição.

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/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

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

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
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 RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

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
SN
NN

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
SN
NN

**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. OUTROS

**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. OUTROS

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

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensão oral de libertação prolongada
mirabegrom

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

Um frasco contém 830 mg de mirabegrom.
Após a reconstituição, um frasco contém 105 ml de suspensão oral. Cada ml de suspensão oral contém 8 mg de mirabegrom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém (E214) e (E218).
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado para suspensão oral de libertação prolongada
1 frasco contém 8,3 mg de granulado.
1 frasco e 1 copo de medida numa bolsa, seringa para uso oral de 5 ml, 1 adaptador.
105ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso por via oral após reconstituição com 100 ml de água.
Agitar vigorosamente durante 1 minuto antes de cada utilização.

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

Não ingerir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Conservar a suspensão reconstituída abaixo de 25 °C até um máximo de 28 dias, após a reconstituição.
Não refrigerar ou congelar.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o frasco na bolsa por abrir para proteger da humidade até ao momento da reconstituição.

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

Descartar o medicamento não utilizado após 28 dias.

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/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

betmiga 8 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERNO**BOLSA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensão oral de liberação prolongada
mirabegrom

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado para suspensão oral de liberação prolongada
1 Frasco
105ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

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

Não ingerir o excipiente.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco na bolsa por abrir até ao momento da reconstituição.

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensão oral de liberação prolongada
mirabegrom

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

Um frasco contém 830 mg de mirabegrom.
Após a reconstituição, um frasco contém 105 ml de suspensão oral. Cada ml de suspensão oral contém 8 mg de mirabegrom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém para-hidroxibenzoato de etilo (E214) e para-hidroxibenzoato de metilo (E218).
Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado para suspensão oral de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para uso por via oral após reconstituição com 100 ml de água.
Agitar vigorosamente durante 1 minuto antes de cada utilização.

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

Conservar a suspensão reconstituída abaixo de 25 °C até um máximo de 28 dias, após a reconstituição.
Não refrigerar ou congelar.

Eliminar após: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o frasco na bolsa por abrir para proteger da humidade até ao momento da reconstituição.

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

Descartar o medicamento não utilizado após 28 dias.

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/1/12/809/019
EU/1/12/809/020

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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, trata os sintomas relacionados e reduz a hiperatividade neurogénica do detrusor.

Betmiga é usado para:

- tratar os sintomas de uma condição chamada bexiga hiperativa em adultos. Este sintomas incluem: 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).
- tratar uma condição chamada hiperatividade neurogénica do detrusor em crianças com 3 a menos de 18 anos de idade. A hiperatividade neurogénica do detrusor consiste na ocorrência de contrações involuntárias da bexiga devido a uma condição presente desde a nascença ou devido a uma lesão dos nervos que controlam a bexiga. Se não for tratada, a hiperatividade neurogénica do detrusor pode resultar em lesões na bexiga e/ou rins. Betmiga é utilizado para aumentar a quantidade de urina que a bexiga consegue reter e reduzir a fuga de urina.

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

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

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade para o tratamento da bexiga hiperativa, porque não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de Betmiga nesta população.

Betmiga não deve ser utilizado em crianças com menos de 3 anos de idade para o tratamento da hiperatividade neurogénica do detrusor.

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.

- Informe o 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.
- Informe o 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.
- Informe o seu médico se está a tomar 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 um tipo anormal de batimentos cardíacos (fibrilhação auricular) e fatores de risco adicionais). Este medicamento pode necessitar de ajuste de dose pelo seu médico.

Gravidez e amamentação

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

Se está a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. É provável que este medicamento 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.

Utilização em adultos com bexiga hiperativa

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. Tem de tomar este medicamento com líquidos e engolir o comprimido inteiro. Não esmague ou mastigue o comprimido. Betmiga pode ser tomado com ou sem alimentos.

Utilização em crianças e adolescentes (com 3 a menos de 18 anos de idade) com hiperatividade neurogénica do detrusor

Tome este medicamento por via oral, uma vez por dia. Tem de tomar este medicamento com líquidos e engolir o comprimido inteiro. Não esmague ou mastigue o comprimido. Betmiga tem de ser tomado com alimentos. O seu médico irá informá-lo sobre a dose que você ou a sua criança devem tomar. O seu médico irá calcular a dose correta para um doente em função do respetivo peso corporal. Deve seguir as instruções do médico cuidadosamente.

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 ou de hiperatividade neurogénica do detrusor.

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

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Os efeitos indesejáveis, mais sérios podem incluir batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular). Trata-se de um efeito indesejável, pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas), mas **se**

este efeito indesejável 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 indesejáveis incluem:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Infecção das estruturas que transportam a urina (infecções do trato urinário)
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Aumento da frequência cardíaca (taquicardia)
- Sensação de doença (náuseas)
- Prisão de ventre
- Diarreia

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Infecção vaginal
- Infecção da bexiga (cistite)
- Sentir o seu batimento cardíaco (palpitações)
- Problemas no ritmo cardíaco (fibrilhação arterial)
- Indigestão (dispepsia)
- Infecção do estômago (gastrite)
- Comichão, erupção na pele ou urticária (urticária, erupção, erupção maculosa, erupção papulosa, prurido)
- Inchaço das articulações
- Comichão na vulva ou vagina (prurido vulvovaginal)
- Pressão arterial aumentada
- Aumento das enzimas do fígado (GGT, AST e ALT).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas)

- Inchaço da pálpebra (edema palpebral)
- Inchaço dos lábios (edema labial)
- Inflamação dos pequenos vasos sanguíneos afetando principalmente a pele (vasculite leucocitoclástica).
- Pequenas manchas roxas na pele (púrpura)
- 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)
- Incapacidade de esvaziar a bexiga (retenção urinária)

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- Pressão arterial gravemente elevada (crise hipertensiva)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Insónia
- Confusão mental

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 indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis

diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 ou blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

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 contém 25 mg de mirabegrom
Betmiga 50 mg comprimidos de libertação prolongada
Cada comprimido contém 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 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.

É possível que nem todas as apresentações sejam comercializadas no seu país.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Delpharm Meppel B.V.
Hogemaat 2
7942 JG Meppel
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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf.: + 45 43 430355

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
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

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 370 37 408 681

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Nederland

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

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 4401300

România

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

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

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα Τηλ: + 30 210 8189900

Sverige

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

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel.: + 371 67 619365

Este folheto foi revisto pela última vez em .

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

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Betmiga 8 mg/ml granulado para suspensão oral 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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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 hiperatividade neurogénica do detrusor.

Betmiga é usado para tratar uma condição chamada hiperatividade neurogénica do detrusor em crianças com 3 a menos de 18 anos de idade. A hiperatividade neurogénica do detrusor consiste na ocorrência de contrações involuntárias da bexiga devido a uma condição presente desde a nascença ou devido a uma lesão dos nervos que controlam a bexiga. Se não for tratada, a hiperatividade neurogénica do detrusor pode resultar em lesões na bexiga e/ou rins. Betmiga é utilizado para aumentar a quantidade de urina que a bexiga consegue reter e reduzir a fuga de urina.

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 hiperatividade neurogénica do detrusor, 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:
 - medicamentos utilizados para anomalias no ritmo cardíaco, como a quinidina, sotalol, procainamida, ibutilida, flecainida, dofetilida e amiodarona;
 - 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, Betmiga pode aumentar ou agravar a sua pressão arterial. É recomendado que o seu médico avalie a sua pressão arterial durante o tratamento com este medicamento.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade para o tratamento da bexiga hiperativa, porque não foram estabelecidas a segurança e a eficácia de Betmiga neste grupo etário.

Betmiga não deve ser utilizado em crianças com menos de 3 anos de idade para o tratamento da hiperatividade neurogénica do detrusor.

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.

- Informe o 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.
- Informe o 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.
- Informe o seu médico se está a tomar 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 um tipo anormal de batimentos cardíacos (fibrilhação auricular) e fatores de risco adicionais). Este medicamento pode necessitar de ajuste de dose pelo seu médico.

Gravidez e amamentação

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

Se está a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. É provável que este medicamento 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.

Betmiga contém para-hidroxibenzoato de etilo (E214), para-hidroxibenzoato de metilo (E218), e sódio

Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 10 ml de suspensão oral, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Betmiga

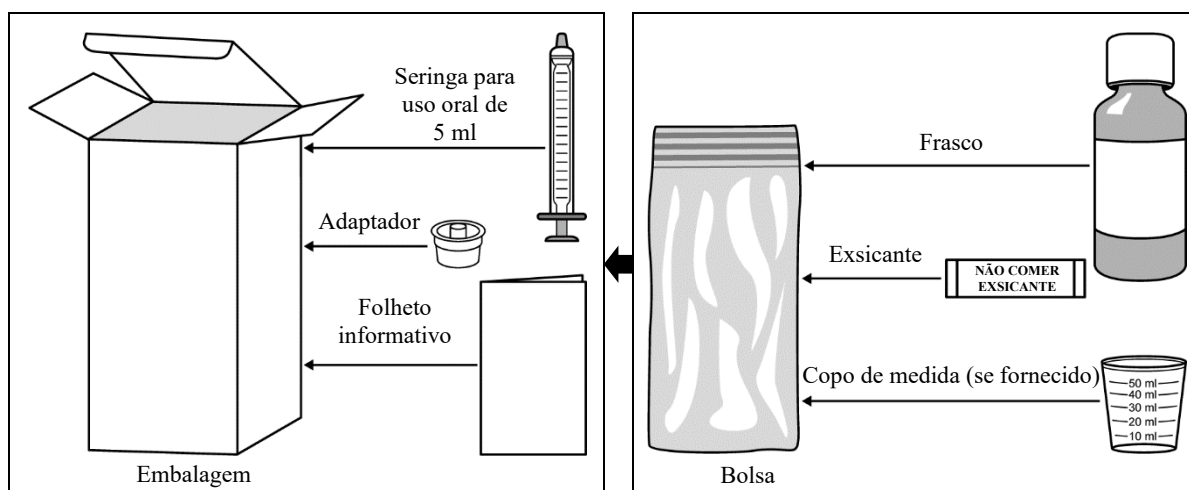
Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome este medicamento por via oral, uma vez por dia. Betmiga tem de ser tomado com alimentos. O seu médico irá informá-lo sobre a dose que você ou a sua criança devem tomar. O seu médico irá calcular a dose correta para um doente em função do respetivo peso corporal. Deve seguir as instruções do médico cuidadosamente.

Como tomar Betmiga com uma seringa para uso oral

A reconstituição deve ser realizada por um farmacêutico, exceto em situações em que isso não seja possível. Para situações em que a reconstituição não possa ser realizada por um farmacêutico, utilize o copo de medida fornecido para medir o volume de água utilizado para a reconstituição.

Utilize a seringa para uso oral e o adaptador fornecidos com Betmiga granulado para suspensão oral de libertação prolongada para medir a dose correta. Se precisar de tomar uma dose superior a 5 ml por dia, será necessário utilizar a seringa para uso oral duas vezes para administrar a quantidade total de cada dose. A embalagem contém os seguintes itens:

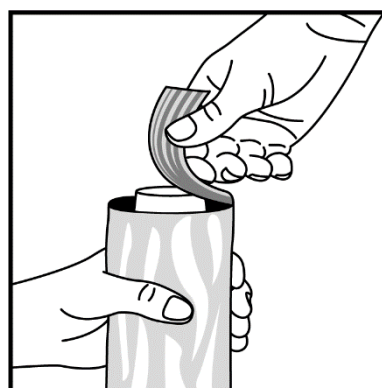


Nota: o copo de medida (se fornecido), o frasco e o exsicante estão incluídos na bolsa. A bolsa está incluída na embalagem, em conjunto com a seringa para uso oral, o adaptador e o folheto informativo.

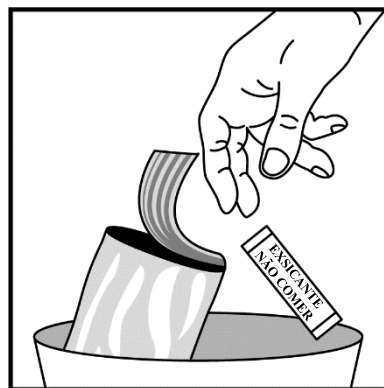
Preparação para a primeira utilização de um frasco de Betmiga granulado para suspensão oral de libertação prolongada (com copo de medida)

Nota: se a reconstituição já tiver sido realizada por um farmacêutico, ignore esta secção e avance para a secção (Antes de cada administração por via oral) abaixo.

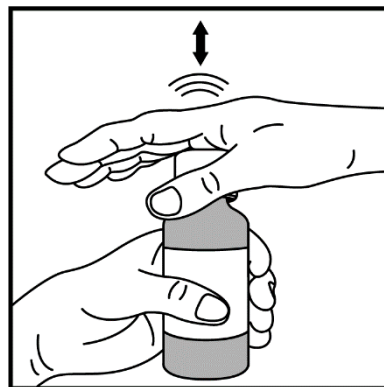
1.
 - Abra a embalagem e retire a bolsa, a seringa e o adaptador.
 - Mantenha o frasco na bolsa por abrir até ao momento da reconstituição.
 - Abra a bolsa e retire o frasco e o copo de medida.



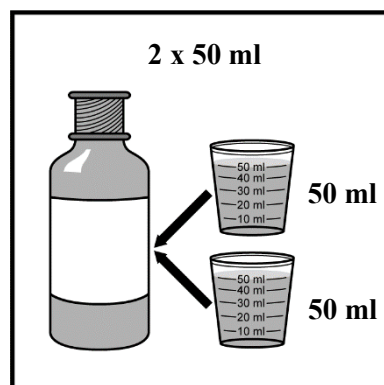
2. • Descarte a bolsa vazia e o exsicante. Não ingerir o exsicante.



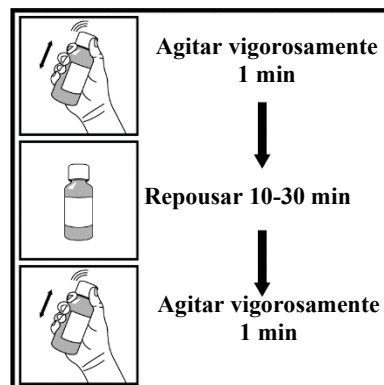
3. • Bata na parte superior do frasco fechado várias vezes para soltar o granulado.
• Coloque o frasco numa superfície plana e remova a tampa.



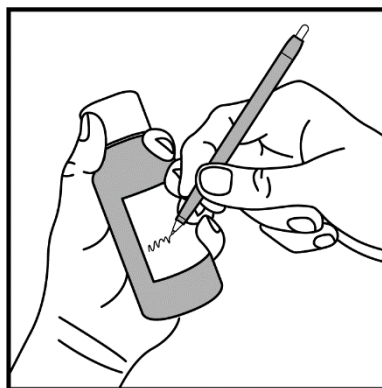
4. • Utilize o copo de medida para medir 50 ml de água e verta esse volume para o frasco.
• Utilize o copo de medida novamente para medir outros 50 ml de água e verta esse volume para o frasco, perfazendo 100 ml de água adicionada.



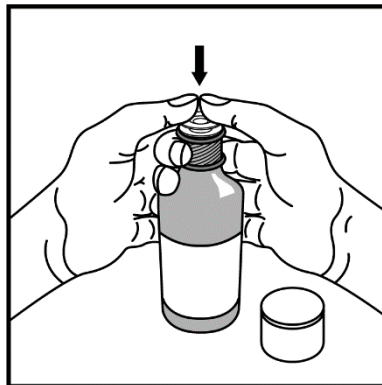
5. • Volte a colocar a tampa no frasco.
• Imediatamente, agite vigorosamente durante 1 minuto e, em seguida, deixe repousar durante 10 a 30 minutos.
• Agite vigorosamente uma vez mais, durante 1 minuto.



6. • Registre um prazo de 28 dias a partir da data de reconstituição no rótulo do frasco.



7. • Coloque o frasco numa superfície plana e remova a tampa.
• Pressione o adaptador firmemente contra o gargalo do frasco.
• Certifique-se de que a parte superior do adaptador está alinhada com a parte superior do gargalo. O adaptador deve permanecer no gargalo do frasco até ao final do prazo de validade de 28 dias.
• Volte a colocar a tampa no frasco.



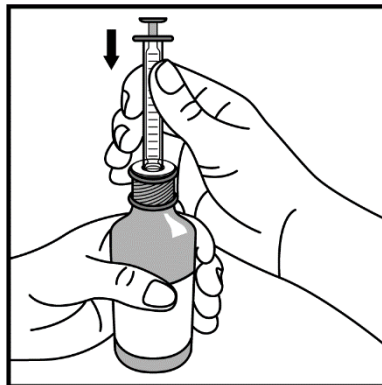
Antes de cada administração por via oral

Nota: Agite vigorosamente o frasco durante 1 minuto todos os dias para assegurar a suspensão do granulado.

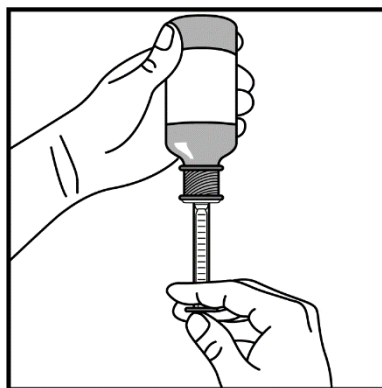
1. • Agite vigorosamente o frasco durante 1 minuto.
• Deixe repousar até a espuma na superfície da suspensão desaparecer (aproximadamente 1 a 2 minutos).



2. • Remova a tampa do frasco.
• Introduza a ponta da seringa para uso oral na abertura central do adaptador do frasco até estar firmemente colocada.
• Não retire o êmbolo da seringa.

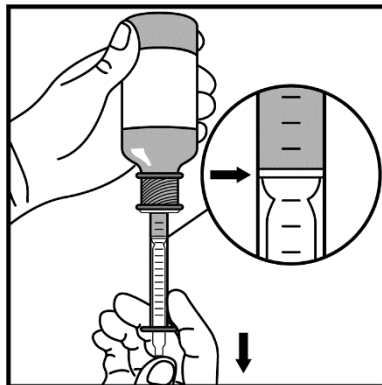


3. • Cuidadosamente, vire o frasco e a seringa ao contrário na vertical.

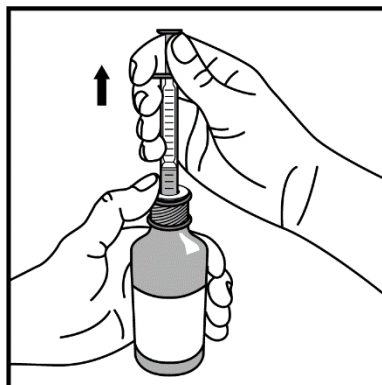


4. • Recue o êmbolo da seringa lentamente para retirar a quantidade prescrita pelo seu médico do frasco virado ao contrário. O medicamento tem de ser tomado no prazo de 1 hora depois de ser transferido para a seringa.
- Se o seu médico tiver prescrito mais de 5 ml, será necessário utilizar a seringa duas vezes.

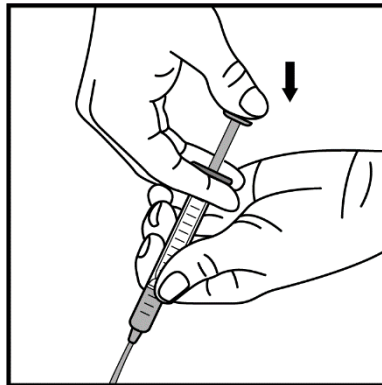
Por exemplo, se a dose for de 8 ml, retire 5 ml em primeiro lugar e administre o medicamento e, em seguida, retire 3 ml e administre o medicamento novamente.

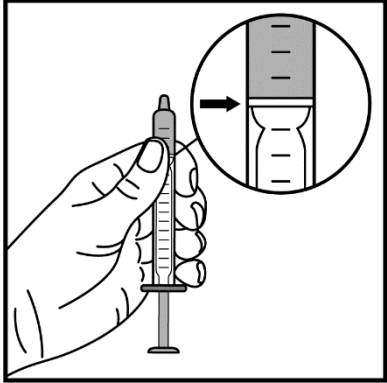
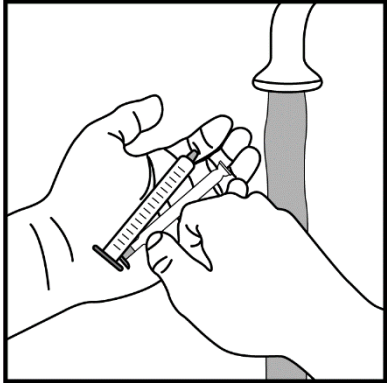


5. • Deixe a seringa na sua posição e coloque o frasco na orientação normal, assegurando que o êmbolo da seringa não é deslocado.
- Remova a seringa do adaptador suavemente.
 - Depois de concluir o doseamento, feche o frasco com a tampa.



6. • Se tiver sido retirado demasiado medicamento acidentalmente, remova o excesso .



7. • Confirme que foi medida a quantidade correta.	
8. • Coloque a seringa na boca e pressione o êmbolo suavemente para administrar o medicamento.	
9. • Desmonte a seringa e lave com água morna. • Deixe secar antes da reutilização.	

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Se tomar mais Betmiga do que deveria

Se tomou uma quantidade excessiva de Betmiga, ou se alguém acidentalmente tomou Betmiga, 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 a não ser que já tenham passado mais de 12 horas desde a dose em falta. Se já tiverem passado mais de 12 horas, 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 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 o seu medicamento. Não pare de tomar o medicamento quando o estado da sua bexiga melhorar. Parar o tratamento, pode resultar em reaparecimento da hiperatividade neurogénica do detrusor.

Não pare de tomar Betmiga sem primeiro falar com o seu médico, porque a hiperatividade neurogénica do detrusor pode regressar.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Os efeitos indesejáveis mais sérios podem incluir batimento cardíaco irregular (fibrilhação auricular). Trata-se de um efeito indesejável pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas), mas **se este efeito indesejável 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 indesejáveis incluem:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- Infecção das estruturas que transportam a urina (infecções do trato urinário)
- Dor de cabeça
- Tonturas
- Aumento da frequência cardíaca (taquicardia)
- Sensação de doença (náuseas)
- Prisão de ventre
- Diarreia

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- Infecção vaginal
- Infecção da bexiga (cistite)
- Sentir o seu batimento cardíaco (palpitações)
- Problemas no ritmo cardíaco (fibrilhação arterial)
- Indigestão (dispepsia)
- Infecção do estômago (gastrite)
- Comichão, erupção na pele ou urticária (urticária, erupção, erupção maculosa, erupção papulosa, prurido)
- Inchaço das articulações
- Comichão na vulva ou vagina (prurido vulvovaginal)
- Pressão arterial aumentada
- Aumento das enzimas do fígado (GGT, AST e ALT)

Raros (podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas)

- Inchaço da pálpebra (edema palpebral)
- Inchaço dos lábios (edema labial)
- Inflamação dos pequenos vasos sanguíneos afetando principalmente a pele (vasculite leucocitoclástica)

- Pequenas manchas roxas na pele (púrpura)
- 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)
- Incapacidade de esvaziar a bexiga (retenção urinária)

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- Pressão arterial gravemente elevada (crise hipertensiva)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Insónia
- Confusão mental

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 indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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, bolsa, ou frasco após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar o frasco na bolsa por abrir para proteger da humidade até ao momento da reconstituição.

Conservar a seringa para uso oral num local limpo e seco, protegido da luz solar e do calor.

Conservar a suspensão reconstituída abaixo de 25 °C até um máximo de 28 dias, após a data de preparação da suspensão. Não refrigerar ou congelar. Descartar qualquer medicamento restante 28 dias após a reconstituição.

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. Um frasco de granulado para suspensão oral de libertação prolongada contém 830 mg de mirabegrom. Após a reconstituição, um frasco contém 105 ml de suspensão oral. Cada ml de suspensão oral contém 8 mg de mirabegrom.
- Os outros componentes são para-hidroxibenzoato de metilo (E218); para-hidroxibenzoato de etilo (E214); sulfonato de poliestireno sódico; ácido clorídrico diluído; goma xantana; hipromelose; manitol (E421); estearato de magnésio; acessulfame de potássio; simeticone; sílica coloidal hidratada. Ver secção 2 “Betmiga contém para-hidroxibenzoato de etilo (E214), para-hidroxibenzoato de metilo (E218) e sódio”.

Qual o aspeto de Betmiga e conteúdo da embalagem

Betmiga granulado para suspensão oral de libertação prolongada é um granulado branco amarelado. Após a reconstituição, a suspensão oral é uma suspensão amarela acastanhada pálida.

Existem duas apresentações de Betmiga granulado para suspensão oral de libertação prolongada, e ambas são fornecidas como vários componentes para reconstituição. Uma apresentação contém:

- Na embalagem: bolsa, seringa para uso oral de 5 ml, adaptador e folheto informativo
- Na bolsa: copo de medida, frasco âmbar (118 ml) de tereftalato de polietileno (PET) com tampa de rosca em polipropileno (PP) e exsicante

A outra apresentação contém:

- Na embalagem: bolsa, seringa para uso oral de 5 ml, adaptador e folheto informativo
- Na bolsa: frasco âmbar (118 ml) de tereftalato de polietileno (PET) com tampa de rosca em polipropileno (PP) e exsicante

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Países Baixos

Fabricante

Delpharm Meppel B.V.

Hogemaat 2

7942 JG Meppel

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

Astellas Pharma d.o.o.

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

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Tel: + 30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH

Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.

Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
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

Ελλάδα
Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.
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 4401300

România

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

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