

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isso irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Obgemsa 75 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de vibegrom.

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 1,5 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película, oval, verde-claro, com V75 gravado num lado e liso no outro lado. A dimensão do comprimido é de aproximadamente 9 mm (comprimento) x 4 mm (largura) x 3 mm (altura).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Obgemsa é indicado para o tratamento sintomático da síndrome da bexiga hiperativa (BH), em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 75 mg uma vez por dia.

Populações especiais

Compromisso renal

Não é recomendado ajuste da dose de vibegrom em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave ($15 \text{ mL/min} < \text{GFR} < 90 \text{ mL/min}$ e que não necessitem de diálise). Vibegrom não foi estudado em doentes com doença renal terminal ($\text{GFR} < 15 \text{ mL/min}$ com ou sem hemodiálise) e, consequentemente, não é recomendado nestes doentes (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é recomendado ajuste da dose de vibegrom em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh Classe A e B). Vibegrom não foi estudado em doentes com compromisso

hepático grave (Child-Pugh Classe C) e, consequentemente, não é recomendado nesta população de doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de vibegrom em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Administração oral, com ou sem alimentos. Engolir com um copo de água.

Obgemsa 75 mg comprimidos revestidos por película também pode ser esmagado, misturado com uma colher de sopa (aproximadamente 15 mL) de alimentos moles (por ex. puré de maçã) e tomado imediatamente com um copo de água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doentes com obstrução do colo vesical e doentes a tomar medicamentos antimuscarínicos para a BH

Foi notificada retenção urinária em doentes a tomar vibegrom. O risco de retenção urinária poderá estar aumentado em doentes com obstrução do colo vesical e em doentes a tomar medicamentos antagonistas muscarínicos concomitantemente com o tratamento com vibegrom. Os sinais e sintomas de retenção urinária devem ser monitorizados antes e durante o tratamento com vibegrom, especialmente em doentes com obstrução do colo vesical clinicamente significativa, em doentes com condições predisponentes para obstrução do colo vesical e em doentes a tomar medicamentos antagonistas muscarínicos concomitantemente com vibegrom.

Vibegrom deverá ser descontinuado nos doentes que desenvolvem retenção urinária.

Excipientes

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Vibegrom é um substrato do citocromo P450 (CYP) 3A4, de múltiplas enzimas UGT e do transportador de efluxo glicoproteína-P (gp-P).

Medicamentos que afetam a exposição ao vibegrom

Inibidores do CYP3A4/gp-P

A exposição ao vibegrom (AUC) aumentou 2,1 vezes e 1,6 vezes na presença de inibidores potentes e moderados do CYP3A4/gp-P, cetoconazol e diltiazem, respetivamente, em voluntários saudáveis. Não é necessário qualquer ajuste da dose quando vibegrom é combinado com inibidores potentes e moderados do CYP3A4 e/ou da gp-P.

Indutores do CYP3A4/gp-P

A AUC de vibegrom não foi afetada pela administração de dose repetida de rifampicina, um indutor potente do CYP3A/gp-P, em voluntários saudáveis, enquanto a $C_{\max}$ de vibegrom foi 86% mais elevada. Não é necessário qualquer ajuste da dose de vibegrom quando administrado com indutores do CYP3A ou gp-P.

Efeito de vibegrom noutros medicamentos

Uma dose única de 100 mg de vibegrom aumentou a $C_{\max}$ e a AUC em 21% e 11%, respetivamente, do substrato da gp-P digoxina em voluntários saudáveis. As concentrações séricas de digoxina devem ser monitorizadas e usadas para titulação da dose de digoxina de modo a obter o efeito clínico desejado. O potencial de interação de vibegrom com a gp-P deverá ser tido em consideração ao ser combinado com substratos sensíveis da gp-P com uma janela terapêutica estreita, por ex. dabigatrano etexilato, apixabano ou rivaroxabano.

Vibegrom é um inibidor do OCT1 *in vitro*. Esta interação não foi estudada *in vivo* e a relevância clínica é atualmente desconhecida.

Interações farmacodinâmicas

A administração concomitante de vibegrom com metoprolol, um beta-bloqueante, ou amlodipina, um representante dos vasodilatadores, não resultou numa redução ou aumento clinicamente significativos da pressão arterial sistólica (PAS) em comparação com metoprolol em monoterapia ou amlodipina em monoterapia.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

Vibegrom não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Gravidez

Não existem dados ou existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de vibegrom em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Vibegrom não é recomendado durante a gravidez. O tratamento com vibegrom deve ser interrompido e, se apropriado, deve ser iniciada terapêutica alternativa, quando a gravidez é planeada ou detetada.

Amamentação

Desconhece-se se vibegrom/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados não clínicos disponíveis de animais mostraram que vibegrom/metabolitos são excretados no leite (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Vibegrom não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

O efeito de vibegrom na fertilidade humana ainda não foi estabelecido. Os estudos em animais não mostraram efeitos na fertilidade de ratos, fêmeas ou machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas incluíram infecção do trato urinário (6,6%), cefaleias (5,0%), diarreia (3,1%) e náuseas (3,0%).

A frequência das reações adversas medicamentosas que levaram à descontinuação do tratamento foi de 0,9%. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação do tratamento incluíram: cefaleias (0,5%), obstipação, diarreia, náuseas e erupção cutânea (0,2% cada).

Lista tabelada de reações adversas

A tabela abaixo reflete as reações adversas observadas com vibegrom, obtidas a partir do estudo de fase 3 de 12 semanas, do estudo de fase 3 de extensão de longo prazo e dos dados de pós-comercialização.

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas notificadas com vibegrom 75 mg

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	Frequência
Infeções e infestações	Infecção do trato urinário	Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Frequentes
Vasculopatias	Rubor quente	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Obstipação, Diarreia, Náuseas	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea ^a	Pouco frequentes
Doenças renais e urinárias	Retenção urinária ^b	Pouco frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento do volume residual urinário	Frequentes

^a inclui exantema pruriginoso e erupção cutânea eritematosa

^b inclui esforço miccional intenso

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

Os casos de sobredosagem foram notificados num intervalo de doses entre 100 e 375 mg por dia. Todos os acontecimentos adversos observados após a sobredosagem notificada não foram graves. Os acontecimentos adversos relatados foram distúrbios gastrointestinais, cefaleias e dispneia. Em caso de suspeita de sobredosagem, o tratamento deverá ser sintomático e de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Urológicos. Medicamentos para frequência urinária e incontinência, código ATC: G04BD15

Mecanismo de ação

Vibegrom é um agonista potente e seletivo do recetor adrenérgico humano beta-3 em relação aos RA- β 1 e RA- β 2. A ativação do recetor adrenérgico beta-3 localizado no músculo detrusor da bexiga aumenta a capacidade da bexiga ao relaxar o músculo liso detrusor durante o enchimento da bexiga.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de vibegrom 75 mg foi avaliada num ensaio de fase 3, com a duração de 12 semanas, aleatorizado, em dupla-ocultação, controlado com placebo e com controlo ativo (EMPOWUR), em doentes com BH com sintomas de urgência e frequência urinária, com ou sem incontinência urinária de urgência (IUU). Os doentes foram aleatorizados numa proporção 5:5:4 para receber vibegrom 75 mg, placebo, ou tolterodina LP 4 mg, por via oral, uma vez por dia, durante 12 semanas. Para serem incluídos no estudo, os doentes tinham de apresentar sintomas de BH durante pelo menos 3 meses com uma média de 8 ou mais micções por dia e pelo menos 1 episódio de IUU por dia, ou uma média de 8 ou mais micções por dia e uma média de pelo menos 3 episódios de urgência por dia. A IUU foi definida como perda de urina de qualquer quantidade causada pelo facto de o doente sentir uma urgência ou necessidade de urinar imediatamente. A população do estudo incluiu doentes não submetidos previamente a medicamentos para a BH, assim como doentes que tinham recebido previamente tratamento com medicamentos para a BH. Um total de 1518 doentes foram aleatorizados: 547 indivíduos foram aleatorizados para o grupo vibegrom, 540 para o grupo placebo e 431 para o grupo tolterodina. Destes 1518 doentes, 54 doentes (10,0%) que receberam placebo e 45 doentes (8,2%) no grupo de vibegrom 75 mg descontinuaram o estudo. O principal motivo para a descontinuação do estudo foi a retirada do consentimento (3,9% no grupo de placebo e 2,6% no grupo vibegrom).

Os parâmetros de avaliação co-primários foram a alteração desde a linha de base no número médio diário de micções e no número médio diário de episódios de IUU na Semana 12. Os parâmetros de avaliação secundários importantes incluíram a alteração desde a linha de base no número médio diário de episódios de urgência, número médio diário de episódios de incontinência total, volume médio expelido por micção, % de doentes com uma redução $\geq 75\%$ e 100% de redução no número médio diário de episódios de IUU e pontuação no domínio de *coping* do formulário longo do Questionário de Bexiga Hiperativa (OAB-q LF).

No total, 1515 doentes receberam pelo menos uma dose diária de placebo (n=540), vibegrom 75 mg (n=545), ou controlo ativo (n=430). A maioria dos doentes era Caucasiana (78%) e do sexo feminino (85%) com uma idade média de 60 anos (intervalo dos 18 aos 93 anos), com 77% doentes a apresentar IUU (BH com incontinência). A percentagem de doentes que na linha de base tinham mais de 65 anos foi de 42,6% e mais de 75 anos foi de 12,1%.

Vibegrom 75 mg foi eficaz no tratamento de sintomas de BH no período de 2 semanas e a eficácia foi mantida ao longo do período de tratamento de 12 semanas (os resultados são apresentados na Tabela 2 abaixo).

Tabela 2: Média na linha de base e alteração desde a linha de base na semana 12 na frequência miccional, episódios de incontinência urinária de urgência, episódios de urgência, episódios de incontinência total e volume expelido por micção

Parâmetro	Placebo	Vibegrom 75 mg	Tolterodina LP 4 mg
-----------	---------	----------------	---------------------

Número médio diário de micções^a			
Linha de base, média (n)	11,8 (520)	11,3 (526)	11,5 (417)
Alteração desde a linha de base ^b (n)	-1,3 (475)	-1,8 (492)	-1,6 (378)
Diferença em relação ao placebo	-0,5		-0,3
Intervalo de confiança de 95%	-0,8; -0,2		-0,6; 0,1
Valor-p	<0,001 ^{d, e}		0,0988
Número médio diário de episódios de IUU^c			
Linha de base, média (n)	3,5 (405)	3,4 (403)	3,4 (319)
Alteração desde a linha de base ^b (n)	-1,4 (372)	-2,0 (383)	-1,8 (286)
Diferença em relação ao placebo	-0,6		-0,4
Intervalo de confiança de 95%	-0,9; -0,3		-0,7; -0,1
Valor-p	<0,0001 ^{d, e}		0,0123
Número médio diário de episódios de “necessidade de urinar imediatamente” (urgência)^a			
Linha de base, média (n)	8,1 (520)	8,1 (526)	7,9 (417)
Alteração desde a linha de base ^b (n)	-2,0 (475)	-2,7 (492)	-2,5 (378)
Diferença em relação ao placebo	-0,7		-0,4
Intervalo de confiança de 95%	-1,1; -0,2		-0,9; 0,0
Valor-p	0,002 ^{d, e}		0,0648
Número médio diário de episódios de incontinência total^c			
Linha de base, média (n)	4,2 (405)	4,1 (403)	4,1 (319)
Alteração desde a linha de base ^b (n)	-1,6 (372)	-2,3 (383)	-2,0 (286)
Diferença em relação ao placebo	-0,7		-0,5
Intervalo de confiança de 95%	-1,0; -0,4		-0,8; -0,1
Valor-p	<0,0001 ^{d, e}		0,0074
Volume médio expelido (mL) por micção^a			
Linha de base, média (n)	148 (514)	155 (524)	147 (415)
Alteração desde a linha de base ^b (n)	2 (478)	24 (490)	16 (375)
Diferença em relação ao placebo	21		13
Intervalo de confiança de 95%	14; 28		9; 22
Valor-p	<0,0001 ^{d, e}		<0,001

^a População FAS: Conjunto completo de análise. Todos os doentes aleatorizados com BH que tomaram pelo menos 1 dose do tratamento do estudo em dupla ocultação e que apresentavam pelo menos uma alteração avaliável na micção desde a linha de base.

^b Média dos mínimos quadrados ajustada para o tratamento, linha de base, tipo de BH (apenas para análises do FAS), género, região geográfica, visita do estudo e visita do estudo por termo de interação do tratamento.

^c População FAS-I: usada para os parâmetros de avaliação de incontinência e incluiu doentes na população FAS com BH com incontinência na entrada no estudo que tinham pelo menos uma alteração avaliável na IUU desde a linha de base.

^d Estatisticamente significativo.

^e Parâmetros incluídos no procedimento de testes múltiplos. Os testes de hipóteses foram realizados apenas para vibegrom-placebo.

Os parâmetros de avaliação secundários principais adicionais incluíram a proporção de doentes com uma redução na semana 12 em comparação com a linha de base no número médio diário de episódios de IUU de $\geq 75\%$ ou 100% . Os resultados são apresentados abaixo (Tabela 3).

Tabela 3: Análise de eficácia secundária: análise de respondedores com 75% e 100% de redução na incontinência urinária de urgência na semana 12 – FAS-I (incluiu doentes na população FAS)

com IUU com incontinência no início do estudo que tiveram pelo menos 1 alteração avaliável em relação à linha de base da medição de IUU)

Estatística	Placebo N=405	Vibegrom 75 mg N=403	Tolterodina LP 4 mg N=319
Indivíduos com uma redução de pelo menos 75% da IUU desde a linha de base na semana 12			
Estimada* n (%)	133 (32,8)	199 (49,3)	135 (42,2)
Ativo-Placebo^a			
Diferença CMH		16,5	9,4
IC 95%		[9,7; 23,4]	[2,1; 16,7]
Valor-p		< 0,0001 ^{b, c}	0,0120
Indivíduos com uma redução de 100% da IUU desde a linha de base na semana 12			
Estimada* n (%)	77 (19,0)	102 (25,3)	67 (20,9)
Ativo-Placebo^a			
Diferença CMH		6,3	1,9
IC 95%		[0,4; 12,1]	[-4,1; 7,8]
Valor-p		< 0,0360 ^{b, c}	0,5447

Notas: A imputação múltipla foi usada para atribuir valores em falta por qualquer razão nas semanas analisadas.

As frequências apresentadas e o denominador usado para calcular a percentagem basearam-se nos indivíduos do FAS-I e no tratamento aleatorizado.

*A proporção estimada usa o procedimento MIANALYZE do SAS com estimativa de efeito padrão de imputação múltipla.

^a A diferença na proporção e os correspondentes IC e valor-p foram calculados usando a estimativa de diferença de risco Cochran-Mantel-Haenszel estratificada por sexo (feminino *versus* masculino), com ponderações propostas por Greenland e Robins.

^b Estatisticamente significativo.

^c Comparações incluídas no procedimento de teste múltiplo. As comparações entre tolterodina LP e placebo são consideradas descritivas.

A segurança e a eficácia a longo prazo de vibegrom 75 mg foram avaliadas durante até 52 semanas num estudo de fase 3 de extensão realizado em 505 doentes que tinham concluído o estudo de fase 3 de 12 semanas (EMPOWUR).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Obgemsa em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hiperatividade neurogénica do detrusor (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A C_{max} e a AUC médias de vibegrom sofreram um aumento superior à proporcionalidade da dose até 600 e 400 mg após dose única e dose repetida, respetivamente. As concentrações no estado estacionário são atingidas no período de 7 dias após uma dose única diária. A taxa média de acumulação (Rac) foi de 1,7 para a C_{max} e de 2,4 para a AUC_{0-24hr}. A mediana de T_{max} de vibegrom é de aproximadamente 1 a 3 horas.

A administração oral do comprimido revestido por película vibegrom 75 mg, esmagado e misturado com 15 mL de purê de maçã, não mostrou alterações clinicamente relevantes na farmacocinética de vibegrom quando comparada com a administração de um comprimido revestido por película de vibegrom 75 mg intacto. Assim, vibegrom pode ser esmagado para administração oral com alimentos moles.

Efeito dos alimentos

A administração concomitante de um comprimido de 75 mg com uma refeição com elevado teor de gordura reduziu a C_{max} e a AUC de vibegrom em 63% e 37%, respetivamente. O efeito dos alimentos parece ser menor no estado estacionário (sem alterações da AUC e com uma C_{max} 30% inferior). Nos estudos de fase 3 que demonstram a eficácia e a segurança, vibegrom foi administrado com e sem alimentos. Assim, vibegrom pode ser tomado com e sem alimentos.

Distribuição

O volume aparente médio de distribuição após a administração oral é de 9120 litros. A ligação de vibegrom às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 50%. A razão média de concentração sangue-plasma é de 0,9.

Biotransformação

Vibegrom é metabolizado *via* oxidação e glucuronidação direta, mas o metabolismo não é a via de eliminação principal. Vibegrom é o principal componente em circulação após uma dose única de ^{14}C -vibegrom. Um dos principais metabolitos observados no plasma humano é um glucuronido de fase II, representando 12 a 14% da exposição total. Todas as enzimas UGT recombinantes avaliadas *in vitro* demonstraram algum metabolismo do vibegrom (principalmente UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT2B10, UGT2B15). Embora os estudos *in vitro* sugiram um papel do CYP3A4 no metabolismo oxidativo de vibegrom, os resultados *in vivo* indicam que estas isoenzimas desempenham um papel limitado na eliminação total.

Eliminação

Os valores médios da semivida terminal ($t_{1/2}$) após a administração de múltiplas doses vão desde 59 a 94 horas nos indivíduos jovens e idosos, respetivamente, e a semivida efetiva é de aproximadamente 31 horas em todas as populações.

Após a administração oral de 100 mg de ^{14}C -vibegrom em voluntários saudáveis, aproximadamente 59% da dose radiomarcada foi recuperada nas fezes e 20% na urina. O vibegrom inalterado foi responsável pela maioria da radioatividade excretada (54 e 19% da radiomarcada nas fezes e urina, respetivamente). A maior parte da dose recuperada nas fezes é provavelmente uma substância não absorvida. A excreção urinária de substância inalterada é a principal via de eliminação (cerca de 50% do vibegrom absorvido). A excreção biliar de substância inalterada também pode contribuir para a eliminação, enquanto o metabolismo hepático parece desempenhar um papel menor.

Compromisso renal

Em comparação com voluntários com função renal normal ($\text{GFR} \geq 90 \text{ mL/min}$), a administração de uma dose única de 100 mg de vibegrom aumentou a média da C_{max} e da AUC em:

- 1,6 e 2,1 vezes, respetivamente, em voluntários com compromisso renal ligeiro ($60 \leq \text{GFR} < 90 \text{ mL/min}$)
- 2,0 e 1,6 vezes, respetivamente, em voluntários com compromisso renal moderado ($30 \leq \text{GFR} < 60 \text{ mL/min}$)
- 1,8 e 1,2 vezes, respetivamente, em voluntários com compromisso renal grave ($\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$)

Não é recomendado ajuste da dose de vibegrom em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave ($15 \text{ mL/min} < \text{GFR} < 90 \text{ mL/min}$ e que não necessitem de diálise). Vibegrom não foi estudado em doentes com doença renal terminal ($\text{GFR} < 15 \text{ mL/min}$ com ou sem hemodiálise) e, por essa razão, não é recomendado nestes doentes.

Compromisso hepático

Em comparação com voluntários com função hepática normal, a administração de uma dose única de 100 mg de vibegrom aumentou a média da C_{max} e da AUC em 1,3 e 1,3 vezes, respetivamente, em voluntários com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B).

Não é recomendado ajuste da dose de vibegrom em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh A e B). Vibegrom não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) e, conseqüentemente, não é recomendado nesta população de doentes.

População pediátrica

Não existem dados farmacocinéticos disponíveis em crianças com menos de 18 anos de idade.

Outras populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de vibegrom com base na idade (intervalo estudado: 18 a 93 anos), género ou raça/etnia.

O peso (intervalo estudado: 39 a 161 kg) teve um efeito modesto na depuração e no volume de distribuição central na análise farmacocinética da população. O aumento da exposição ao vibegrom resultante de diferenças no peso não é considerado clinicamente significativo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Vibegrom mostrou uma potência $\text{RA-}\beta 3$ *in vitro* 9 e 78 vezes menor para coelhos e ratos, respetivamente, em comparação aos humanos. Assim, as margens de segurança para potenciais efeitos mediados por $\text{R-}\beta 3$ no desenvolvimento ou na reprodução são mais baixas do que para efeitos não relacionados com $\text{RA-}\beta 3$.

Em estudos realizados em animais, não foram observados efeitos no desenvolvimento embriofetal após a administração oral de vibegrom durante o período de organogénese com exposições (AUC) cerca de 275 e 285 vezes mais elevadas do que a exposição clínica na dose humana recomendada (DHR) de vibegrom 75 mg/dia, em ratos e coelhos, respetivamente. Foi observado um atraso na ossificação esquelética fetal e uma redução do peso corporal fetal em coelhos, com uma exposição clínica (AUC) de aproximadamente 898 vezes superior na DHR, na presença de toxicidade materna. Em ratos tratados com vibegrom durante a gravidez e lactação, não foram observados efeitos na cria com uma exposição clínica 89 vezes superior na DHR. Foi observada toxicidade no desenvolvimento nas crias com uma exposição clínica (AUC) cerca de 458 vezes superior na DHR, na presença de toxicidade materna.

A administração de uma dose única oral de vibegrom radiomarcado a ratos lactantes no período pós-natal, revelou radioatividade no leite.

Não foram observados efeitos na fertilidade em ratos macho ou fêmea em doses de até 300 mg/kg/dia, associadas a uma exposição sistémica (AUC) pelo menos 275 vezes mais elevada do que nos seres humanos na DHR de 75 mg/dia. Foi observada toxicidade geral, diminuição da fecundidade e da

fertilidade em ratos fêmea com 1000 mg/kg/dia, associada a uma exposição sistémica estimada 1867 vezes superior (AUC) à observada nos humanos na DHR de 75 mg/dia.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Manitol
Celulose microcristalina
Croscarmellose sódica
Hidroxipropilcelulose
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Laca de alumínio índigo carmim (E132)
Hipromelose (E464)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Lactose monohidratada
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco branco de polietileno de alta densidade (HDPE), de formato quadrado ou redondo, respetivamente, fechado com uma tampa de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças e um selo interno contendo uma camada de polietileno (PE) em contacto com os comprimidos. Cada frasco contém 7, 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur

França

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

EU/1/24/1822/001 7 comprimidos revestidos por película num frasco redondo
EU/1/24/1822/002 30 comprimidos revestidos por película num frasco redondo
EU/1/24/1822/003 90 comprimidos revestidos por película num frasco redondo
EU/1/24/1822/004 7 comprimidos revestidos por película num frasco quadrado
EU/1/24/1822/005 30 comprimidos revestidos por película num frasco quadrado
EU/1/24/1822/006 90 comprimidos revestidos por película num frasco quadrado

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

Data da primeira autorização: 27 de junho de 2024

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(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

PATHEON FRANCE
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
França

PIRAMAL PHARMA SOLUTIONS (DUTCH) B.V.
Bargelaan 200
Leiden, 2333 CW
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 (RPS)

Os requisitos para submissão de RPS para este medicamento estão 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/EC e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS deste medicamento no período de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deverá efetuar as atividades e 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 que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente em 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****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Obgemsa 75 mg comprimidos revestidos por película
vibegrom

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de vibegrom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

7 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
França

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

EU/1/24/1822/001 7 comprimidos revestidos por película num frasco redondo
EU/1/24/1822/002 30 comprimidos revestidos por película num frasco redondo
EU/1/24/1822/003 90 comprimidos revestidos por película num frasco redondo
EU/1/24/1822/004 7 comprimidos revestidos por película num frasco quadrado
EU/1/24/1822/005 30 comprimidos revestidos por película num frasco quadrado
EU/1/24/1822/006 90 comprimidos revestidos por película num frasco quadrado

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Obgemsa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com um identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

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

Obgemsa 75 mg comprimidos revestidos por película
vibegrom

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

Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de vibegrom.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

7 comprimidos revistos por película
30 comprimidos revistos por película
90 comprimidos revistos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
França

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

EU/1/24/1822/001 7 comprimidos revestidos por película num frasco redondo
EU/1/24/1822/002 30 comprimidos revestidos por película num frasco redondo
EU/1/24/1822/003 90 comprimidos revestidos por película num frasco redondo
EU/1/24/1822/004 7 comprimidos revestidos por película num frasco quadrado
EU/1/24/1822/005 30 comprimidos revestidos por película num frasco quadrado
EU/1/24/1822/006 90 comprimidos revestidos por película num frasco quadrado

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

Código de barras 2D com um identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Obgemsa 75 mg comprimidos revestidos por película vibegrom

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

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

1. O que é Obgemsa e para que é utilizado

Obgemsa contém a substância ativa vibegrom. É um relaxante muscular da bexiga (um agonista do recetor adrenérgico beta-3) que reduz a atividade da bexiga hiperativa e trata os sintomas relacionados.

Obgemsa é utilizado para o tratamento dos sintomas de bexiga hiperativa em adultos, tais como:

- necessidade súbita de esvaziar a bexiga (denominada urgência)
- necessidade de esvaziar a bexiga com mais frequência que a habitual (denominada frequência urinária aumentada)
- não conseguir controlar quando esvaziar a bexiga e acabar por se molhar (denominada incontinência urinária de urgência)

2. O que precisa de saber antes de tomar Obgemsa

Não tome Obgemsa

- se tem alergia ao vibegrom ou qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

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

- se tiver dificuldade em esvaziar a bexiga ou se tiver um fluxo urinário fraco, ou se estiver a tomar outros medicamentos para o tratamento da síndrome da bexiga hiperativa, tais como medicamentos anticolinérgicos, por exemplo oxibutinina, difenidramina, solifenacina.

Se tiver problemas de fígado graves ou se tiver doença renal em fase terminal, uma vez que Obgemsa não deve ser utilizado nestes casos.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos, uma vez que a segurança e a eficácia de Obgemsa neste grupo etário ainda não foram estabelecidas.

Outros medicamentos e Obgemsa

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

Informe o seu médico se tomar digoxina (um medicamento para a insuficiência cardíaca ou para o ritmo cardíaco anormal). Os níveis sanguíneos deste medicamento são medidos pelo seu médico. Se o nível sanguíneo estiver fora dos limites, o seu médico poderá ajustar a dose de digoxina.

Informe o seu médico se utiliza dabigatrano etexilato (um agente anticoagulante), apixabano (um agente anticoagulante) ou rivaroxabano (um agente antitrombótico). Estes medicamentos podem exigir ajustes de dose pelo seu médico.

Gravidez e amamentação

Mulheres com potencial para engravidar

Se pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, não deverá tomar Obgemsa. Isto porque não se sabe de que forma este medicamento irá afetar o feto.

Gravidez

Não deverá tomar Obgemsa se estiver grávida. Isto porque não se sabe de que forma este medicamento irá afetar o seu bebé.

Amamentação

É provável que este medicamento passe para o leite materno, mas os riscos para o bebé são desconhecidos. Assim, não deverá amamentar enquanto estiver a tomar Obgemsa.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Obgemsa contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Obgemsa contém sódio

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

3. Como tomar Obgemsa

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

A dose recomendada para este medicamento é de 1 comprimido por dia.

Engolir o comprimido com um copo de água. Se necessário, o comprimido pode ser esmagado e misturado com 1 colher de sopa (cerca de 15 mL) de alimentos moles (por ex.: puré de maçã). Ingira a mistura e depois beba um copo de água. Uma vez misturado com alimentos, a mistura deverá ser ingerida imediatamente. Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos.

Se tomar mais Obgemsa do que deveria

Se tomar demasiados comprimidos, contacte o seu médico, farmacêutico ou o hospital para aconselhamento imediato. Se alguém tomar os seus comprimidos acidentalmente, contacte o seu médico, farmacêutico ou o hospital para aconselhamento imediato. Os sintomas de sobredosagem podem incluir problemas no sistema digestivo, dor de cabeça e dificuldade em respirar.

Caso se tenha esquecido de tomar Obgemsa

Se se esquecer de tomar uma dose, tome a dose seguinte como habitualmente no dia seguinte. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Se se esquecer de tomar várias doses, informe o seu médico e faça o que este lhe aconselhar.

Se parar de tomar Obgemsa

Não interrompa o tratamento com Obgemsa antes do suposto, se não vir qualquer efeito imediato. A sua bexiga poderá necessitar de tempo para se adaptar, pelo que deverá continuar a tomar os seus comprimidos.

Não deixe de tomar Obgemsa quando sentir melhoria dos sintomas, uma vez que a interrupção do tratamento poderá causar o retorno dos sintomas da síndrome da bexiga hiperativa. Fale com o seu médico antes de parar de tomar Obgemsa.

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.

Um efeito indesejável pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas) é a incapacidade de esvaziar a bexiga (retenção urinária). Obgemsa pode aumentar a probabilidade de não ser capaz de esvaziar a sua bexiga, especialmente se apresentar obstrução do colo vesical ou tomar outros medicamentos para o tratamento da bexiga hiperativa. Informe o seu médico de imediato se não conseguir esvaziar a sua bexiga.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 doentes)

- dores de cabeça
- diarreia
- náuseas (sentir-se enjoado(a))
- prisão de ventre
- infeção do trato urinário (infeção das estruturas que transportam a urina)
- aumento do volume residual de urina (um aumento na quantidade de urina deixada na bexiga após uma micção voluntária)

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

- afrontamento
- retenção urinária, incluindo esforço para urinar (incapacidade de esvaziar a sua bexiga)
- erupção na pele (incluindo erupção na pele com comichão e erupção na pele avermelhada)

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 Obgemsa

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou 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

O que contém Obgemsa

- A substância ativa é o vibegrom. Cada comprimido revestido por película contém 75 mg de vibegrom.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: manitol, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose e estearato de magnésio. Ver secção 2 “Obgemsa contém sódio”.
 - Revestimento por película: laca de alumínio índigo carmim (E132), hipromelose, óxido de ferro amarelo (E172), lactose, dióxido de titânio (E171) e triacetina. Ver secção 2 “Obgemsa contém lactose”.

Qual o aspeto de Obgemsa e conteúdo da embalagem

Obgemsa são comprimidos revestidos por película, ovais, verdes-claro, com V75 gravado num lado e lisos no outro lado. A dimensão do comprimido é de aproximadamente 9 mm (comprimento) x 4 mm (largura) x 3 mm (altura).

Obgemsa encontra-se disponível em frascos de plástico branco de formato quadrado ou redondo, fechados com uma tampa resistente à abertura por crianças.
Embalagens com 7, 30 ou 90 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
França

Fabricante

PATHEON FRANCE
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
França

PIRAMAL PHARMA SOLUTIONS (DUTCH) B.V.
Bargelaan 200
Leiden, 2333 CW
Países Baixos

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

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

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.