KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UROTREXİN® 25 mg uzatılmış salımlı film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet 25 mg mirabegron içerir

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet
Beyaz veya beyazımsı, 5,7 x 12,8 mm oblong, bikonveks, bir yüzünde "1" baskılı, diğer yüzü baskısız film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu bulunan yetişkin hastalarda meydana gelebilen acil idrar sıkışıklığına, idrar yapma sıklığında artışa ve/veya acil idrar tutamama durumlarına karşı semptomatik tedavi

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinler (yaşlı hastalar dahil olmak üzere):
UROTREXİN®'in önerilen dozu, yemeklerle birlikte veya aç karnına, günde bir kez 50 mg'dır.

Uygulama şekli:
Tabletler günde bir kez sıvı ile birlikte alınmalı, bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli veya kırılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
UROTREXİN®, son evre böbrek yetmezliği (GFR < 15 mL/dak/1,73m^2 veya hemodiyaliz gerektiren hastalar) ve ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda çalışılmamıştır; bu nedenle bu hasta gruplarında kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Aşağıdaki tabloda güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin varlığında ve yokluğunda, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar için günlük doz önerileri verilmektedir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.2).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tablo 1: Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin varlığında ve yokluğunda, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar için günlük doz önerileri

		Güçlü CYP3A4 inhibitörleri(3)	
		İnhibitörsüz	İnhibitörlü
Böbrek yetmezliği(1)	Hafif	50 mg	25 mg
	Orta	50 mg	25 mg
	Ciddi	25 mg	Önerilmez
Karaciğer yetmezliği(2)	Hafif	50 mg	25 mg
	Orta	25 mg	Önerilmez

1. Hafif: GFR 60 - 89 mL/dak./1,73 m^2; orta: GFR 30-59 mL/dak./1,73 m^2; ciddi: GFR 15 - 29 mL/dak./1,73 m^2.
2. Hafif: Child-Pugh Sınıf A; Orta: Child-Pugh Sınıf B.
3. Güçlü CYP3A inhibitörleri bkz. Bölüm 4.5

Pediyatrik popülasyon:
Mirabegronun 18 yaşın altındaki çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Erişkinler için önerilen doza göre bir farklılık göstermemektedir.

Cinsiyet:
Cinsiyete göre doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Mirabegron aşağıdaki hastalarda kontrendikedir

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olanlar,
- Sistolik kan basıncı > 180 mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncı > 110 mm Hg olarak ifade edilen, kontrol dışı ciddi hipertansiyonu olanlar

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği
UROTREXİN®, son evre böbrek yetmezliği (GFR < 15 mL/dak./1,73m^2 veya hemodiyaliz gerektiren hastalar) olan hastalarda çalışılmamıştır; bu nedenle bu hasta gruplarında kullanılması önerilmez. Ciddi böbrek yetmezliği (GFR15-29 mL/dak./1,73 m^2); olan hastalarda veriler sınırlıdır; bir farmakokinetik çalışmasına dayanılarak (bkz. Bölüm 5.2), bu popülasyonda dozun 25 mg'a düşürülmesi önerilmektedir. Birlikte güçlü CYP3A inhibitörlerini kullanan, ciddi böbrek yetmezliği (GFR 15-29 mL/dak./1,73 m^2) olan hastalarda UROTREXİN® önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Karaciğer yetmezliği
UROTREXİN®, ciddi karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu nedenle de bu hasta guruplarında kullanılması önerilmez. Birlikte güçlü CYP3A inhibitörlerini kullanan, orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B) olan hastalarda UROTREXİN®'un kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Hipertansiyon
Mirabegron kan basıncını arttırabilir. Özellikle hipertansiyon hastalarında olmak üzere, kan basıncı, tedavi başlangıcında ve periyodik olarak, UROTREXİN® ile tedavi süresince ölçülmelidir.

2. Basamak hipertansiyon hastalarında (sistolik kan basıncı ≥ 160 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥ 100 mm Hg) veriler sınırlıdır.

Konjenital veya edinilmiş QTuzaması olan hastalar
Klinik çalışmalarda, terapötik dozlardaki UROTREXİN®'in, QT uzaması ile klinik olarak ilişkili olduğu gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bununla birlikte, bilinen QT uzaması hikayesi olan veya QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünleri alan hastalar bu çalışmaya dahil edilmediği için mirabegronun bu hastalara olan etkileri bilinmemektedir. Bu hastalarda mirabegron uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalar ve aşırı aktif mesane için antimuskarinik ilaç kullanan hastalar
Pazarlama sonrasındaki süreçte mirabegron kullanmakta olan, mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda ve aşırı aktif mesane tedavisi için antimuskarinik ilaç kullanan hastalarda, üriner retansiyon bildirilmiştir. Mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarla yapılan kontrollü klinik güvenlilik çalışmasında, UROTREXİN® ile tedavi edilen hastalarda üriner retansiyonda artış gözlenmemiştir, fakat, klinik olarak anlamlı derecede mesane çıkım obstrüksiyonu olan hastalarda UROTREXİN® uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca UROTREXİN®, aşırı aktif mesane tedavisi için antimuskarinik ilaç kullanan hastalarda uygulanırken de dikkatli olunmalıdır.

Anjiyoödem
UROTREXİN® ile ilgili olarak yüz, dudaklar, dil ve/veya larinks anjiyoödemi bildirilmiştir. Bazı olgularda ilk dozdan sonra anjiyoödem gelişmiştir. Anjiyoödem olguları ilk dozdan saatler sonra veya tekrarlayan dozlardan sonra bildirilmiştir. Üst solunum yolu şişliği ile ilintili anjiyoödem hayatı tehtit edici olabilir. Eğer dil, hipofarinks veya larinks tutulumu gelişirse hemen UROTREXİN® kesilmeli ve uygun tedavi ve/veya hava yolunun açık kalmasını sağlayacak gerekli önlemler alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro veriler
Mirabegron, birden çok yolla taşınır ve metabolize olur. Mirabegron, sitokrom P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butirilkolinesteraz, üridin difosfo-glukuronosiltransferazlar (UGT), efluks taşıyıcı P-glikoprotein (P-gp) ve influks organik katyon taşıyıcıları (OCT) OCT1, OCT2 ve OCT3 için bir substrattır. İnsan karaciğer mikrozomları ve rekombinant insan CYP enzimleri kullanılarak yapılan mirabegron çalışmaları, mirabegronun CYP2D6'nın orta derecede ve zamana bağlı ve CYP3A'nın zayıf bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. Mirabegron, yüksek konsantrasyonlarda P-gp aracılığı ile yapılan ilaç taşınmasını inhibe eder.

In vivo veriler

CYP2D6 polimorfizm
CYP2D6 genetik polimorfizmin, mirabegrona olan ortalama plazma maruz kalımı üzerine minimal etkisi bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Mirabegronun bilinen bir CYP2D6 inhibitörü ile etkileşimi beklenmemektedir ve çalışılmamıştır. CYP2D6 inhibitörleri ile uygulandığında

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

veya CYP2D6 zayıf metabolizörleri olan hastalarda mirabegron için doz ayarlaması gerekmemektedir.

İlaç-ilaç etkileşimleri
Birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin mirabegronun farmakokinetiği üzerine olan etkisi ve mirabegronun diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerine olan etkisi, tekli ve çoklu doz çalışmalarında incelenmiştir. En fazla ilaç-ilaç etkileşimleri, oral kontrollü emilim sistemi (OKES) tabletleri olarak verilen 100 mg mirabegron'luk dozu kullanılarak incelenmiştir. Mirabegronun metoprolol ve metformin ile etkileşim çalışmalarında, 160 mg mirabegron hemen salımlı (HS) tabletler kullanılmıştır.

Mirabegronun, CYP2D6 substratlarının metabolizması üzerine inhibe edici etkisinin dışında, CYP izoenzimlerini veya taşıyıcılarını inhibe eden, indükleyen veya CYP izoenzimlerden veya taşıyıcılardan biri için bir substrat olan tıbbi ürünler ile mirabegron arasında klinik olarak ilişkili ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Enzim inhibitörlerinin etkisi
Mirabegron maruz kalımı (EAA), sağlıklı gönüllülerde CYP3A/P-gp'in güçlü inhibitörü olan ketokonazolün varlığında, 1,8 kat artmıştır. UROTREXİN®'in CYP3A ve/veya P-gp inhibitörleri ile kombine edildiğinde doz ayarlaması gerekmemektedir. Bununla birlikte, beraberinde itrakonazol, ketokonazol, ritonavir ve klaritromisin gibi güçlü CYP3A inhibitörlerini alan, hafif-orta derecede böbrek yetmezliği (GFR 30-89 mL/dak./1,73 m^2) veya hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A) olan hastalarda, önerilen doz yemeklerle birlikte veya aç karnına günde bir kez 25 mg'dır (bkz. Bölüm 4.2). UROTREXİN®, ciddi böbrek yetmezliği (GFR 15 - 29 mL/dak./1,73 m^2) olan veya beraberinde güçlü CYP3A inhibitörlerini alan orta derecede karaciğer (Child-Pugh Sınıf B) yetmezliği olan, hastalarda önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Enzim indükleyicilerin etkisi
CYP3A veya P-gp indükleyicileri olan maddeler mirabegronun plazma konsantrasyonlarını azaltmaktadırlar. Terapötik dozlardaki rifampisin veya diğer CYP3A veya P-gp indükleyicileri ile uygulandığında, mirabegron için doz ayarlaması gerekmez.

Mirabegronun CYP2D6 substratları üzerine etkisi
Sağlıklı gönüllülerde, mirabegronun CYP2D6'ya karşı inhibe edici potensi orta derecededir ve CYP2D6 aktivitesi, mirabegronun kesilmesinden sonra 15 gün içinde geri kazanılır. Mirabegron IR'nin günde bir kez çoklu dozlaması, tek doz metoprololün C_{maks}'ında %90'lık ve EAA'sında %229'luk bir artış ile sonuçlanmıştır. Mirabegron'un günde bir kez çoklu dozlaması, tek doz desipraminin C_{maks}'ında %79'luk ve EAA'sında %241'lik bir artış ile sonuçlanmıştır.
Mirabegron, tioridazin, Tip 1C antiaritmiler (örn. flekainid, propafenon) ve trisiklik antidepresanlar (örn. imipramin, desipramin) gibi dar bir terapötik indekse sahip ve önemli ölçüde CYP2D6 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler ile birlikte uygulandığında dikkatli olunması önerilmektedir. Mirabegron'un, tek tek doz titre edilen CYP2D6 substratları ile birlikte uygulandığında da dikkatli olunması önerilmektedir.

Mirabegronun taşıyıcılar üzerine etkisi
Mirabegron P-gp'nin zayıf bir inhibitörüdür. Mirabegron sağlıklı gönüllülerde, P-gp substratı olan digoksinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırası ile %29 ve %27 oranlarında artırmıştır. UROTREXİN® ve digoksin kombinasyonuna başlayan hastalar için başlangıçta digoksinin en

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

düşük dozu reçete edilmelidir. Serum digoksin konsantrasyonları izlenmeli ve istenilen klinik etkiyi elde etmek için digoksin dozunun titrasyonu için kullanılmalıdır. UROTREXİN®, örn. dabigatran gibi duyarlı P-gp substratları ile kombine edildiğinde, P-gp'nin mirabegron tarafından potansiyel inhibisyonu dikkate alınmalıdır.

Diğer etkileşimler
Mirabegron, terapötik dozlardaki solifenasin, tamsulosin, varfarin, metformin veya etinilestradiol ve levonorgestrel içeren kombine kontraseptif tıbbi ürünler ile birlikte uygulandığında, klinik olarak anlamlı etkileşimler gözlenmemiştir. Doz ayarlaması önerilmemektedir.

İlaç-ilaç etkileşimlerine bağlı mirabegron maruziyetindeki artış, nabız sayısındaki artışlar ile ilişkilendirilebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Hayvanlardaki çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). UROTREXİN®, doğum kontrolü yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik dönemi
Mirabegronun gebe kadınlarda kullanımından elde edilen sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmememektedir. UROTREXİN®, gebelik sırasında ve doğum kontrolü yöntemi kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi
Mirabegron kemirgenlerin sütüne geçmektedir ve bu nedenle insan sütünde de bulunması öngörülmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Mirabegronun insanlardaki süt üretimi, insan sütünde bulunması veya anne sütü ile beslenen çocuklardaki etkilerini değerlendirmek üzere çalışmalar yapılmamıştır. UROTREXİN® laktasyon döneminde uygulanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Mirabegronun, hayvanlardaki fertilite üzerine tedavi ile ilişkili etkileri bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3). Mirabegronun insan fertilitesi üzerine etkisi belirlenmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanma üzerindeki etkiler

UROTREXİN®'in araç ve makine kullanım yeteneği üzerine ihmal edilebilir derecede bir etkisi bulunmakta veya hiç etkisi bulunmamaktadır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik Profili Özeti

UROTREXİN®'in güvenliliği, 5648'inin faz 2/3 klinik programında en az bir doz mirabegron aldığı ve 622'sinin en az 1 yıl boyunca (365 gün) UROTREXİN® aldığı, AAM'si (yakınmaları) olan 8433 hastada değerlendirilmiştir. 12 haftalık, faz 3 çift kör, plasebo kontrollü 3 çalışmada hastaların %88'i tedaviyi UROTREXİN® ile tamamlamış ve hastaların %4'ü advers olaylardan ötürü tedaviyi kesmiştir. Advers olayların çoğu hafif-orta şiddette olmuştur.

12 haftalık, faz 3 çift kör, plasebo kontrollü üç çalışma sırasında, UROTREXİN® 50 mg ile tedavi edilen hastalar için en yaygın olarak bildirilen advers reaksiyonlar taşikardi ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Taşikardinin görülme sıklığı, UROTREXİN® 50 mg alan hastalarda %1,2 olmuştur. UROTREXİN® 50 mg alan hastalarda taşikardi, hastaların %0,1'inin tedaviyi bırakmasına neden olmuştur. UROTREXİN® 50 mg alan hastalarda, idrar yolu enfeksiyonlarının görülme sıklığı %2,9 olmuştur. UROTREXİN® 50 mg alan hastaların hiçbirinde idrar yolu enfeksiyonları, tedaviyi bırakma nedeni olmamıştır. Ciddi advers reaksiyonlar atriyal fibrilasyonları içermektedir (%0,2).

1 yıllık (uzun dönem) aktif kontrollü (muskarinik antagonist) çalışma sırasında gözlenen advers reaksiyonlar, 12 haftalık, faz 3 çift kör, plasebo kontrollü üç çalışmada gözlenenler ile tip ve şiddet açısından benzer olmuşlardır.

Advers Etkilerin Liste Tablosu

Aşağıdaki tablo, 12 haftalık, faz 3, çift kör plasebo kontrollü üç çalışmada, mirabegron ile gözlenen advers reaksiyonları yansıtmaktadır.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10.000), bilinmeyen (Eldeki verilerden tahmin edilemez). Her sıklık grubu içinde, advers olaylar azalan ciddiyet derecesine göre ifade edilmiştir.

MedDRA Sistem Organ Sınıf	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**	**Bilinmeyen (Eldeki verilerden tahmin edilemez)**
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	İdrar yolu enfeksiyonu	Vajinal enfeksiyon Sistit			
Psikiyatrik hastalıklar					Uykusuzluk* Zihin bulanıklığı*
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı* Baş				
Göz hastalıkları			Göz kapağı ödemi		

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Kardiyak hastalıkları	Taşikardi	Çarpıntı Artiyal fibrilasyon			
Vasküler hastalıklar				Hipertansif kriz*	
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı* Konstipasyon* Diyare*	Dispepsi Gastrit	Dudak ödemi		
Deri ve Deri altı doku hastalıkları		Ürtiker Döküntü Makula döküntü Papüler döküntü Kaşıntı	Lökositoklastik vaskülit Purpura Anjiyoödem*		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları		Eklem şişliği			
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Üriner Retansiyon*		
Üreme sistemi ve meme hastalıkları		Vulvovajinal kaşıntı			
Araştırmalar		Kan basıncında artış GGT'de artış AST'de artış ALT'de artış			

*Pazarlama sonrası deneyim sırasında gözlemlenen

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Mirabegron 400 mg'a kadar olan tekli dozlarda sağlıklı gönüllülere uygulanmıştır. Bu dozda bildirilen advers olaylar, çarpıntı (6 gönüllüden 1'i) ve dakikada 100 nabız atımı (nabız dakika sayısı: NDS) aşan nabız sayısında artışı (6 gönüllüden 3'ü) içermektedir. 10 gün boyunca günde 300 mg'a kadar olan çoklu mirabegron dozları sağlıklı gönüllülere uygulandığında, nabız sayısında ve sistolik kan basıncında artışlar gözlenmiştir.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Doz aşımı tedavisi semptomatik ve destekleyici olmalıdır. Doz aşımı durumunda nabız sayısının, kan basıncının ve EKG'nin izlenmesi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Ürolojikler, üriner antispazmotikler
ATC Kodu: G04BD12

Etki mekanizması

Mirabegron bir potent ve seçici beta 3-adrenoreseptörü agonistidir. Mirabegron, sıçanda ve insan izole dokusunda mesane düz kas gevşemesi, sıçan mesane dokusunda siklik adenozin monofosfat (cAMP) konsantrasyonlarında artış ve sıçan üriner mesane fonksiyonu modellerinde mesane gevşetici etki göstermiştir.

Mirabegron, aşırı mesane aktivitesi olan sıçan modellerinde idrar yapma basıncını veya rezidüel idrarı etkilemeksizin, idrar yapma başına ortalama idrar hacmini artırmış ve idrar yapmaksızın olan kasılmaların sıklığını azaltmıştır. Bir maymun modelinde mirabegron, idrar yapma sıklığında azalma göstermiştir. Bu sonuçlar, mirabegronun, mesanedeki beta 3- adrenoreseptörlerini uyararak idrar depolama fonksiyonunu artırdığını göstermektedir.

İdrar depolama fazı sırasında, idrar mesanede biriktiğinde, sempatik sinir uyarımı hakim olmaktadır. Sinir terminallerinden noradrenalin salınarak, mesane kasında ağılıklı olarak beta adrenoreseptör aktivasyonuna yol açmakta ve böylece mesane düz kas gevşemesi sağlanmaktadır. İdrar yapma fazında, mesane ağırlıklı olarak parasempatik sinir sistemi kontrolü altındadır. Pelvik sinir terminallerinden salınan asetilkolin, kolinerjik M2 ve M3 reseptörlerini stimüle ederek mesanenin kasılmasına yol açar. M2 yolunun aktivasyonu ayrıca, beta 3-adrenoreseptörünün indüklediği cAMP'deki artışları inhibe etmektedir. Bu nedenle, beta 3-adrenoreseptör uyarımı idrar yapma sürecine engel olmamaktadır. Bu durum, mirabegronun, idrar yapma başına idrar hacmini, idrar yapma basıncını veya rezidüel idrar hacmini etkilemeden, idrar yapmaksızın olan kasılmaların sıklığını azalttığı, sıçanlardaki kısmi üretral obstrüksiyon ile doğrulanmıştır.

Farmakodinamik etkiler

Ürodinamikler

Günde bir kez, 50 mg ve 100 mg dozlarındaki mirabegronun 12 hafta boyunca alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) olan erkeklerde uygulanmasının sistometrik parametreler üzerine bir etkisi olmadığı, güvenliliği ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Mirabegronun maksimum akış hızı ve maksimum akış hızındaki detrusor basıncı üzerine olan etkileri, alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) olan 200 erkek hastanın bulunduğu bu ürodinamik çalışmada değerlendirilmiştir. 50 mg ve 100 mg'lık dozlardaki mirabegronun 12 hafta süre ile uygulanması, maksimum akış hızını ve maksimum akış hızındaki detrusor basıncını olumsuz yönde etkilememiştir. Bu çalışmadaki alt üriner sistem semptomları (AÜSS) ve mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) olan erkek hastalarda, idrar sonrası rezidüel hacimde (ml), başlangıçtan tedavinin sonuna kadar olan düzeltilmiş ortalama değişiklik (OD), plasebo, mirabegron 50 mg ve mirabegron 100 mg için 0,55 (10,702), 17,89 (10,190), 30,77 (10,598) olmuştur.

QT aralığının etkisi

Cinsiyete göre veya genel grup olarak değerlendirildiğinde, 50 ve 100 mg dozlardaki Mirabegronun, kalp hızı (QTcI aralığı) için ayrı ayrı düzeltilmiş QT aralığı üzerine etkisi olmamıştır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Tam bir QT çalışmasında (TQT) (ortalama 33 yaşında, n= 164 sağlıklı erkek ve n= 153 sağlıklı kadın gönüllü), endikasyonda önerilen dozda (günde 50 mg tek doz) ve iki, tedavi edici dozun üzerindeki dozda (supra-terapötik dozda) (günde 100 ve 200 mg tek doz) mirabegronun tekrar oral dozlamasının QTcI aralığı üzerine etkisini değerlendirilmiştir. Supra-terapötik dozlar, terapötik dozun sırası ile yaklaşık 2,6 ve 6,5 katı etkiyi göstermektedir. Pozitif kontrol olarak 400 mg'lık tek doz moksifloksasin kullanılmıştır. Mirabegronun ve moksifloksasinin her doz seviyesi, her birinin plasebo kontrolü içerdiği ayrı tedavi kollarında değerlendirilmiştir (paralel çapraz geçişli çalışma). 50 mg ve 100 mg mirabegronun uygulandığı hem erkekler, hem de kadınlar için tek taraflı %95 güven aralığının üst sınırı, QTcI aralığında plasebodan olan en büyük zaman-eşleşmeli ortalama fark için her hangi bir zaman noktasında 10 milisaniyeyi aşmamıştır.

50 mg'lık dozda mirabegron uygulanan kadınlarda, dozdan 5 saat sonra, QTcI aralığı üzerine plasebodan olan ortalama fark 3,67 milisaniye olmuştur (tek taraflı %95 GA'nın üst sınırı 5,72 milisaniye). Erkeklerde fark 2,89 milisaniye olmuştur (tek taraflı %95 GA'nın üst sınırı 4,9 milisaniye).

Erkeklerde, 200 mg'lık mirabegron dozundaki QTcI aralığı herhangi bir zaman noktasında 10 msan.'yi aşmamışken kadınlarda tek taraflı %95 güven aralığının üst sınırı, 0,5–6 saat arasında 10 milisaniyeyi aşmıştır, ortalama etkinin 10,42 milisaniye olduğu 5 saatte plasebodan maksimum fark meydana gelmiştir (tek taraflı %95 güven aralığının üst sınırı 13,44 milisaniye). QTcF ve QTcIf sonuçları QTcI ile uyumlu olmuştur. Bu TQT çalışmasında mirabegron, incelenen 50-200 mg'lık doz aralığında, EKG'de kalp hızını doza bağlı bir şekilde artırmıştır. Sağlıklı gönüllülerde kalp hızındaki, plasebodan olan maksimum ortalama fark, mirabegron 50 mg ile 6,7 nabız dakika sayısından (NDS)mirabegron 200 mg ile 17,3 NDS'ye kadar olan aralıkta değişiklik göstermiştir.

AAM'si olan hastalarda nabız sayısı ve kan basıncı üzerine etkiler
12 haftalık faz 3, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda günde bir kez mirabegron 50 mg alan AAM hastalarında (ortalama 59 yaşındaki), nabız dakika sayısı için ortalama farkta plasebodan yaklaşık 1 NDS artış ve sistolik kan basıncı/diastolik kan basıncında (SKB/DKB) ise yaklaşık 1 mmHg'lık veya daha az bir artış gözlenmiştir. Nabız dakika sayısındaki ve kan basıncındaki değişim, tedavinin kesilmesi ile tersinirdir.

İntraoküler basınç (İOB) üzerine etki
Günde bir kez 100 mg mirabegron, 56 günlük tedavinin ardından sağlıklı gönüllülerdeki IOB'yi artırmamıştır. 310 sağlıklı gönüllüde Goldmann aplanasyon tonometresi kullanarak mirabegronun IOB üzerine etkisini değerlendiren bir faz 1 çalışmasında, 100 mg'lık bir mirabegron dozu, gönüllü-ortalama IOB'de başlangıçtan 56. güne kadar olan ortalama değişiklikteki tedavi farkına ilişkin birincil sonlanma noktası için plasebodan aşağı olmamıştır; mirabegron 100 mg ve plasebo arasındaki tedavi farkının iki taraflı %95 güven aralığının üst sınırı 0,3 mmHg olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Mirabegronun etkililiği, inkontinans olmaksızın veya inkontinans ile birlikte acillik ve sıklık semptomplarının olduğu aşırı aktif mesane tedavisi için 12 haftalık, faz 3 randomize, çift kör, plasebo kontrollü üç çalışmada değerlendirilmiştir. Ortalama 59 yaşındaki (18-95 yaş aralığında) kadın (%72) ve erkek (%28) hastalar dahil edilmiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Çalışma popülasyonu, daha önce antimuskarinik ilaçlarla tedavi edilmiş yaklaşık %52 hastanın yanı sıra, hiç antimuskarinik tedavisi almamış yaklaşık %48 hastadan oluşmuştur. Bir çalışmada, 495 hasta bir aktif kontrol almıştır (tolterodin uzatılmış salımlı formülasyon).

Eş-birincil (Co-primer) etkililik sonlanma noktaları (1) 24 saatteki inkontinans olaylarının ortalama sayısındaki başlangıçtan tedavinin sonuna kadar olan değişiklik, (2) 3 günlük idrar yapma günlüğüne dayanılarak 24 saatteki ortalama idrar yapma sayısındaki başlangıçtan tedavi sonuna kadar olan değişikliktir. Mirabegron, hem eş-birincil sonlanım noktaları, hem de ikincil sonlanım noktaları için plasebo ile kıyasla istatistiksel olarak daha anlamlı gelişmeler göstermiştir (bkz. Tablo 2 ve 3).

Tablo 2: Havuzlanmış Çalışmalar için Tedavinin Sonundaki Eş-birincil ve Seçilmiş İkincil Etkililik Sonlanım Noktaları

Parametre	**Havuzlanmış Çalışmalar (046, 047, 074)**	
	Plasebo	**Mirabegron 50 mg**
24 saat içindeki inkontinans epizotlarının ortalama sayısı (FAS-I) (Eş-birincil)		
n	878	862
Ortalama başlangıç	2,73	2,71
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	-1,1	-1,49
Plasebodan olan ortalama fark † (%95 GA)	…	-0,4 (-0,58, -0,21)
p-değeri	…	<0,001#
24 saat içindeki ortalama idrar yapma sayısı (FAS) (Eş-birincil)		
n	1328	1324
Ortalama başlangıç	11,58	11,7
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	-1,2	-1,75
Plasebodan olan ortalama fark † (%95 GA)	…	-0,55 (-0,75 , -0,36)
p-değeri	…	<0,001#
İdrar yapma başına ortalama idrar hacmi (ml) (FAS) (İkincil)		
n	1328	1322
Ortalama başlangıç	159,2	159
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	9,4	21,4
Plasebodan olan ortalama fark † (%95 GA)	…	11,9 (8,3 , 15,5)
p-değeri	…	<0,001#
Ortalama aciliyet seviyesi (FAS) (İkincil)		
n	1325	1323
Ortalama başlangıç	2,39	2,42
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	-0,15	-0,26
Plasebodan olan ortalama fark † (%95 GA)	…	-0,11 (-0,16, -0,07)
p-değeri	…	<0,001#
24 saat içindeki aciliyet inkontinans epizotlarının ortalama sayısı (FAS-I) (İkincil)		
n	858	834
Ortalama başlangıç	2,42	2,42
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	-0,98	-1,38
Plasebodan olan ortalama fark † (%95 GA)	…	-0,4 (-0,57 , -0,23)
p-değeri	…	<0,001#
24 saat içindeki aciliyet dereceleri 3 veya 4 olan epizotların ortalama sayısı (FAS) (İkincil)		
n	1324	1320
Ortalama başlangıç	5,61	5,8
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	-1,29	-1,93
Plasebodan olan ortalama fark † (%95 GA)	…	-0,64 (-0,89 , -0,39)
p-değeri	…	<0,001#
Tedavi memnuniyeti – görsel analog ölçeği (FAS) (İkincil)		
n	1195	1189
Ortalama başlangıç	4,87	4,82

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Başlangıçtan olan ortalama değişim †	1,25	2,01
Plasebodan olan ortalama fark † (%95 GA)	…	0,76 (0,52 , 1,01)
p-değeri	…	<0,001*

Havuzlanmış çalışmalar, 046 (Avrupa/Avustralya), 047 (Kuzey Amerika [NA]) ve 074 (Avrupa / NA) çalışmalarından oluşmuştur.
† Başlangıç, cinsiyet ve çalışma için düzeltilmiş en küçük kareler ortalaması
* Çeşitlilik (çokluk) ayarlaması olmaksızın 0,05 seviyesinde plasebo ile kıyasla istatiksel olarak anlamlı üstünlük
# Çeşitlilik (çokluk) ayarlamasının olduğu 0,05 seviyesinde plasebo ile kıyasla istatiksel olarak anlamlı üstünlük.
FAS: Tam analiz seti; çift kör çalışma ilacından en az 1 doz alan ve başlangıçta ve en az 1 başlangıç sonrası ziyarette bir idrar yapma ölçümünün olduğu tüm randomize hastalar.
FAS-I: Başlangıçta en az 1 inkontinans epizotu olmuş olan FAS altkümesi.
GA: Güven aralığı.

Tablo 3: 046, 047 ve 074 Çalışmaları için Tedavi Sonunda Eş-birincil ve Seçilmiş İkincil Etkililik Sonlanım Noktaları

Parametre	Çalışma 046			Çalışma 047		Çalışma 074	
	Plasebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodin ER 4 mg	Plasebo	Mirabegron 50 mg	Plasebo	Mirabegron 50 mg
24 saat içindeki inkontinans epizotlarının ortalama sayısı (FAS-I) (Eş-birincil)							
n	291	2	300	325	31	26	257
Ortalama başlangıç	2,67	2,8	2,63	3,03	2,77	2,43	2,51
Başlangıçtan olan ortalama	-1,17	-1,57	-1,27	-1,13	-1,47	-0,96	-1,38
Plasebodan olan	…	-0,41	-0,1	…	-0,34	…	-0,42
%95	…	(-0,72 , -0,09)	(-0,42 , 0,21)	…	(-0,66 , -0,03)	…	(-0,76 , -0,08)
p-değeri	…	0,003#	0,11	…	0,026#	…	0,001#
24 saat içindeki idrar yapma sayısının ortalaması (FAS) (Eş-birincil)							
n	480	4	475	433	42	41	426
Ortalama başlangıç	11,71	11,65	11,55	11,51	11,8	11,48	11,66
Başlangıçtan olan ortalama	-1,34	-1,93	-1,59	-1,05	-1,66	-1,18	1,6
Plasebodan olan	…	-0	-0,25	…	-0,61	…	-0,42
%95	…	(-0,9 , -0,29)	(-0,55 , 0,06)	…	(-0,98 , -0,24)	…	(-0,76 , -0,08)
p-değeri	…	<0,001	0,11	…	0,001#	…	0,015#
İdrar yapma başına ortalama yapılan idrar hacmi (ml) (FAS) (İkincil)							
n	480	4	475	433	42	41	426
Ortalama başlangıç	156,7	161,1	158,6	157,5	156,3	164,0	159,3
Başlangıçtan olan ortalama	12,3	24,2	25,0	7,0	18,2	8,3	20,7
Plasebodan olan	…	11,	12,6	…	11,1	…	12,4
%95	…	(6,3 , 17,4)	(7,1 , 18,2)	…	(4,4 , 17,9)	…	(6,3 , 18,6)
p-değeri	…	<0,001	<0,001*	…	0,001#	…	<0,001#
Ortalama aciliyet seviyesi (FAS) (İkincil)							
n	480	4	473	432	42	41	426
Ortalama	2,37	2	2,41	2,45	2,4	2,36	2,41

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56R480Q3NRM0FyZW46S3k0Q3NRak4V3 Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

başlangıç							
Başlangıçtan olan ortalama değişim	-0,22	-0,31	-0,29	-0,08	-0,19	-0,15	-0,29
Plasebodan olan ortalama fark †	…	-0,09	-0,07	…	-0,11	…	-0,14
%95 Güv	…	(-0,17 , -0,02)	(-0,15 , 0,01)	…	(-0,18 -0,04)	…	(-0,22 , -0,06)
p-değeri	…	0,018*	0,085	…	0,004*	…	<0,001‡
24 saat içindeki acil inkontinans epizotlarının ortalama sayısı (FAS-I) (İkincil)							
n	283	286	289	319	29	25	251
Ortalama başlangıç	2,43	2,52	2,37	2,56	2,42	2,24	2,33
Başlangıçtan olan ortalama değişim	-1,11	-1,46	-1,18	-0,89	-1,32	-0,95	-1,33
Plasebodan olan ortalama fark †	…	-0,35	-0,07	…	-0,43	…	-0,39
%95 Güv	…	(-0,65 , -0,05)	(-0,38 , 0,23)	…	(-0,72 , -0,15)	…	(-0,69 , -0,08)
p-değeri	…	0,003*	0,26	…	0,005*	…	0,002‡
24 saat içindeki aciliyet dereceleri 3 veya 4 olan epizotların ortalama sayısı (FAS) (İkincil)							
n	479	470	472	432	42	41	426
Ortalama başlangıç	5,78	5,72	5,79	5,61	5,9	5,42	5,8
Başlangıçtan olan ortalama değişim	-1,65	-2,25	-2,07	-0,82	-1,57	-1,35	-1,94
Plasebodan olan ortalama fark †	…	-0,6	-0,42	…	-0,75	…	-0,59
%95 Güv	…	(-1,02 , -0,18)	(-0,84 , -0,00)	…	(-1,2 , -0,3)	…	(-1,01 , -0,16)
p-değeri	…	0,005*	0,05*	…	0,001*	…	0,007‡
Tedavi memnuniyeti – görsel analog ölçeği (FAS) (İkincil)							
n	428	414	25	390	38	37	388
Ortalama başlangıç	4,11	3,95	3,87	5,5	5,4	5,13	5,13
Başlangıçtan olan ortalama değişim	1,89	2,55	2,44	0,7	1,5	1,05	1,88
Plasebodan olan ortalama fark †	…	0,66	0,55	…	0,8	…	0,83
%95 Güv	…	(0,25 , 1,07)	(0,14 , 0,95)	…	(0,4 , 1,3)	…	(0,41 , 1,25)
p-değeri	…	0,001*	0,008*	…	<0,001*	…	<0,001*

† Başlangıç, cinsiyet ve coğrafi bölge için düzeltilmiş en küçük kareler ortalaması.
* Çeşitlilik (çokluk) ayarlaması olmaksızın 0,05 seviyesinde plaseboya göre istatiksel olarak anlamlı üstünlük
# Çeşitlilik (çokluk) ayarlamasının olduğu 0,05 seviyesinde plaseboya göre istatiksel olarak anlamlı üstünlük.
‡ Çeşitlilik (çokluk) ayarlamasının olduğu 0,05 seviyesinde plaseboya göre istatiksel olarak anlamlı olmayan üstünlük
FAS: Tam analiz seti; çift kör çalışma ilacından en az 1 doz alan ve başlangıçta ve en az 1 başlangıç sonrası ziyarette bir idrar yapma ölçümünün olduğu tüm randomize hastalar.
FAS-I: Başlangıçta en az 1 inkontinans epizodu olmuş olan FAS altkümesi.

Günde bir kez mirabegron 50 mg, 4. haftanın ölçülen ilk zaman noktasında etkili olmuştur ve etkililik 12 haftalık tedavi süresince korunmuştur. Aktif kontrollü, randomize bir uzun dönem çalışması etkililiğin 1 yıllık bir tedavi periyodu boyunca korunduğunu göstermiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçümlerindeki sübjektif gelişim

12 haftalık faz 3 çift kör, plasebo kontrollü üç çalışmada, günde bir kez mirabegron ile AAM semptomlarının tedavisi, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (tedavi memnuniyeti ve semptom sıkıntısı) ölçümleri üzerine plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme ile sonuçlanmıştır.

Daha önce AAM antimuskarinik tedavi almış veya almamış hastalarda etkililik

Daha önce AAM antimuskarinik tedavisi almış veya almamış hastalarda etkililik gösterilmiştir. İlave olarak mirabegron, yetersiz etki nedeni ile daha önce AAM antimuskarinik tedavisini bırakmış olan hastalarda da etki göstermiştir (bkz. Tablo 4).

Tablo 4: Daha önce AAM antimuskarinik tedavisi almış hastalar için eş-birincil etkililik sonlanım noktaları

Parametre	**Havuzlanmış çalışmalar (046, 047, 074)**		**Çalışma 046**		
	Plasebo	**Mirabegron 50 mg**	**Plasebo**	**Mirabegron 50 mg**	**Tolterodin ER 4 mg**
Daha önce AAM antimuskarinik tedavisi almış hastalar					
24 saat içindeki inkontinans epizotlarının ortalama sayısı (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Ortalama başlangıç	2,93	2,98	2,97	3,31	2,86
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	-0,92	-1,49	-1,00	-1,48	-1,1
Plasebodan olan ortalama fark †	…	-0,57	…	-0,48	-0,1
%95 Güven aralığı	…	(-0,81 , -0,33)	…	(-0,9 , -0,06)	(-0,52 , 0,32)
24 saat içindeki idrar yapma sayısının ortalaması (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Ortalama başlangıç	11,53	11,78	11,9	11,85	11,76
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	-0,93	-1,67	-1,06	-1,74	-1,26
Plasebodan olan ortalama fark †	…	-0,74	…	-0,68	-0,2
%95 Güven aralığı	…	(-1,01 , -0,47)	…	(-1,12 , -0,25)	(-0,64 , 0,23)
Daha önce AAM antimuskarinik tedavisi almış olup yetersiz etkiden ötürü tedaviyi bırakmış olan hastalar					
24 saat içindeki inkontinans epizotlarının ortalama sayısı (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Ortalama başlangıç	3,03	2,94	3,15	3,5	2,63
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	-0,86	-1,56	-0,87	-1,63	-0,93
Plasebodan olan ortalama fark †	…	-0,7	…	-0,76	-0,06
%95 Güven aralığı	…	(-1,01, -0,38)	…	(-1,32, -0,19)	(-0,63, 0,5)
24 saat içindeki idrar yapma sayısının ortalaması (FAS)					
n	466	464	159	160	155
Ortalama başlangıç	11,6	11,67	11,89	11,49	11,99
Başlangıçtan olan ortalama değişim †	-0,86	-1,54	-1,03	-1,62	-1,11
Plasebodan olan ortalama fark †	…	-0,67	…	-0,59	-0,08
%95 Güven aralığı	…	(-0,99 , -0,36)	…	(-1,15 , -0,04)	(-0,64 , 0,47)

Havuzlanmış çalışmalar, 046 (Avrupa/Avustralya), 047 (Kuzey Amerika [NA]) ve 074 (Avrupa / NA) çalışmalarından oluşmuştur.

† Başlangıç, cinsiyet, çalışma, alt grup ve Havuzlanmış Çalışmalar için tedavi etkileşimi ile alt grup için düzeltilmiş en küçük kareler ortalaması ve başlangıç, cinsiyet, coğrafi bölge, alt grup ve Çalışma 046 için tedavi etkileşimi ile alt grup için düzeltilmiş en küçük kareler ortalaması

FAS: Tam analiz seti; çift kör çalışma ilacından en az 1 doz alan ve başlangıçta ve en az 1 başlangıç sonrası ziyarette bir idrar yapma ölçümünün olduğu tüm randomize hastalar.

FAS-I: Başlangıçta en az 1 inkontinans epizodu olmuş olan FAS alt kümesi.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, "İdiyopatik aşırı aktif mesane tedavisi"nde ve "Nörojenik detrusor aşırı aktivitesi tedavisi"ndeki pediyatrik popülasyona ilişkin bir veya daha fazla alt kümede, UROTREXİN® ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sağlıklı gönüllülerde mirabegron, oral uygulamayı takiben, emilerek, 3 ila 4 saat arasında doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) ulaşır. Mutlak biyoyararlanım 25 mg'lık dozda %29'dan, 50 mg'lık dozda %35'e kadar artış göstermiştir. Ortalama C_{maks} ve EAA doz aralığında doz oransallığından daha fazla artış göstermiştir. Kadınların ve erkeklerin bulunduğu genel popülasyonda, 50 mg mirabegrondan 100 mg mirabegrona olan dozdaki 2 kat artış, C_{maks}'ı ve EAA'yı sırası ile yaklaşık olarak 2,9 ve 2,6 kat artırmıştır; bunun yanında, 50 mg mirabegrondan 200 mg mirabegrona olan dozdaki 4 kat artış C_{maks}'ı ve EAA'yı yaklaşık olarak 8,4 ve 6,5 kat artırmıştır. Kararlı durum konsantrasyonlarına, mirabegronun günde bir kez verilmesi ile 7 gün içinde ulaşılmaktadır. Günde bir kez uygulamanın ardından, mirabegronun kararlı durumdaki plazma maruz kalımı, tekli doz uygulamasının ardından görülen maruz kalımın yaklaşık iki katı olmuştur.

Besinlerin emilim üzerine etkisi

50 mg tabletin yüksek yağlı yiyecekler ile birlikte uygulanması mirabegronun C_{maks} ve EAA değerlerini sırası ile %45 ve %17 oranlarında azaltmıştır. Düşük yağlı yiyecekler mirabegronun C_{maks} ve EAA değerlerini sırası ile %75 ve %51 oranlarında azaltmıştır. Faz 3 çalışmalarında, mirabegron yiyeceklerle birlikte veya yiyecek olmaksızın uygulanmıştır ve hem güvenlilik hem de etkililik göstermiştir. Bu nedenle, mirabegron önerilen dozlarda yemeklerle birlikte veya aç karnına alınabilir.

Dağılım:

Mirabegron geniş ölçüde dağılım gösterir. Kararlı durumdaki dağılım hacmi (V_{ss}) yaklaşık 1670 litredir. Mirabegron insan plazma proteinlerine bağlanır (yaklaşık %71) ve albümin ve alfa-1 asit glikoproteini için orta derecede afinite gösterir. Mirabegron eritrositlere dağılır. 14C-mirabegron'un *in vitro* eritrosit konsantrasyonları plazmadakinden yaklaşık 2 kat daha yüksek olmuştur.

Biyotransformasyon:

Mirabegron; dealkilasyonu, oksidasyonu, (doğrudan) glukuronidasyonu ve amid hidrolizini kapsayacak şekilde birden çok yolla metabolize olur. Mirabegron, ^{14}C-mirabegronun tekli dozunun ardından dolaşımdaki ana bileşendir. İnsan plazmasında iki majör metabolit gözlenmiştir; her ikisi de toplam maruz kalımın %16'sını ve %11'ini temsil eden faz 2 glukuronidlerdir. Bu metabolitler farmakolojik olarak aktif değillerdir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

In vitro çalışmalara dayanılarak, mirabegronun aşağıdaki sitokrom P450 enzimleri ile metabolize olan birlikte uygulandığı tıbbi ürünlerin metabolizmasını inhibe etmesi olası değildir: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2E1, çünkü mirabegron klinik olarak kullanıldığı konsantrasyonlarda bu enzimlerin aktivitesini inhibe etmemiştir.

Mirabegron CYP1A2'yi veya CYP3A'yı indüklememiştir. Mirabegronun OCT-aracılı ilaç transferinin ilişkin klinik açıdan anlamlı inhibisyonuna neden olmaması öngörülmektedir.

In vitro çalışmalar, mirabegronun oksidatif metabolizmasında CYP2D6 ve CYP3A4 için bir rol öne sürdükleri halde, *in vivo* sonuçlar bu izoenzimlerin genel eliminasyonda sınırlı bir rol oynadığını göstermektedir. *In vitro* ve *ex vivo* çalışmalar, mirabegronun metabolizmasında CYP3A4 ve CYP2D6'ya ilave olarak, butirilkolinestreaz'ın, UGT'nin ve muhtemelen alkol dehidrojenaz'ın rol aldığını göstermiştir.

CYP2D6 polimorfizmi
CYP2D6 substratlarının (CYP2D6 inhibisyonu için yedek olarak kullanılan) genotipik olarak yavaş metabolize eden sağlıklı gönüllülerde, mirabegron IR formülasyonunun 160 mg'lık tekli dozuna ilişkin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri, hızlı metabolize eden kişilere ait değerlerden %14 ve %19 daha yüksek olmuştur. Bu da CYP2D6'nın genetik polimorfizminin, mirabegrona olan ortalama plazma maruz kalımı üzerine minimal bir etkisi olduğunu göstermektedir. Mirabegronun bilinen CYP2D6 inhibitörleri ile etkileşimi beklenmemektedir ve çalışılmamıştır. CYP2D6 inhibitörleri ile uygulandığında veya CYP2D6 yavaş metabolize eden hastalarda mirabegron için doz ayarlaması gerekmemektedir.

Eliminasyon:
Plazmadan gelen toplam vücut klirensi (CL_{tot}) yaklaşık 57 l/sa'dır. Terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 50 saattir. Renal klirens (CLR) yaklaşık 13 L/sa'tir ve CL_{tot}'un hemen hemen %25'ine karşılık gelmektedir. Mirabegronun renal eliminasyonu öncelikle, glomerüler filtrasyonun beraberinde aktif tübüler sekresyon ile olmaktadır. Değişmemiş mirabegronun üriner atılımı doza bağlıdır ve 25 mg'lık günlük dozun ardından %6 ila 100 mg'lık bir günlük dozun ardından %12,2 aralığında değişiklik göstermektedir. 160 mg ^{14}C-mirabegron'un sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra, idrarda yaklaşık %55'lik ve feçesde ise %34'lük radyoaktif iz saptanmıştır. Değişmemiş mirabegron üriner radyoaktivitenin %45'inden sorumlu olmuştur, bu da metabolitlerin olduğunu göstermektedir. Değişmemiş mirabegron, fekal radyoaktivitenin çoğunluğundan sorumlu olmuştur.

Hastalarda karakteristik özellikler
Yaş:
Yaşlı gönüllülerde (≥ 65 yaş) çoklu oral dozların ardından mirabegronun ve metabolitlerinin C_{maks} ve EAA değerleri genç gönüllüler (18-45 yaş) ile benzer olmuştur.

Cinsiyet:
Kadınlardaki C_{maks} ve EAA değerleri erkeklerdekinden yaklaşık %40-%50 daha yüksektir. C_{maks} ve EAA değerlerindeki cinsiyet farklılıkları, vücut ağırlığı ve biyoyararlanımdaki farklılıklara bağlanmaktadır.

Belgenin güvenli elektronik imzalı sureti
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM40FvZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

Irk:
Irk, mirabegronun farmakokinetiğini etkilememektedir.

Böbrek yetmezliği:
100 mg mirabegronun hafif böbrek yetmezliği (eGFR-MDRD 60-89 mL/dak/1,73 m^2) olan gönüllülere tekli doz halinde uygulamasının ardından, ortalama mirabegron C_{maks} ve EAA değerleri, normal böbrek fonksiyonları olan gönüllülere nazaran %6 ve %31 artmıştır. Orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR-MDRD 30-59 mL/dak/1,73 m^2) olan gönüllülerde C_{maks} ve EAA değerleri sırası ile %23 ve %66 artmıştır. Ciddi böbrek yetmezliği (eGFR-MDRD 15-29 mL/dak/1,73 m^2) olan gönüllülerde ortalama C_{maks} ve EAA değerleri %92 ve %118 daha yüksek olmuştur. Mirabegron, son safha böbrek hastalığı olan hastalarda çalışılmamıştır (GFR < 15 mL/dak/1,73 m^2 veya hemodiyaliz gerektiren hastalar).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf A), olan gönüllülerde 100 mg mirabegronun tekli doz olarak uygulanmasının ardından ortalama mirabegron C_{maks} ve EAA değerleri, normal karaciğer fonksiyonları olan gönüllülere nazaran %9 ve %19 artmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan gönüllülerde (Child-Pugh Sınıf B), ortalama C_{maks} ve EAA değerleri %175 ve %65 daha yüksek olmuştur. Mirabegron ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır (Child-Pugh Sınıf C).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik öncesi çalışmalar, klinik gözlemler ile uyumlu olan, toksisiteye ilişkin hedef organları tanımlamıştır. Sıçanlarda karaciğer enzimlerinde geçici artışlar ve hepatosit değişiklikler (glikojen partiküllerinde azalma ve nekroz) görülmüştür. Sıçanlarda, tavşanlarda, köpeklerde ve maymunlarda kalp hızında bir artış görülmüştür. Genotoksisite ve karsinojenite çalışmaları, *in vivo* genotoksik veya karsinojenik potansiyeli olmadığını göstermiştir. Subletal dozlarda (insan eşdeğer dozu önerilen maksimum insan dozundan (MHRD) 19 kat fazla olmuştur) fertilite üzerine etkiler görülmemiştir. Tavşan embriyofetal gelişim çalışmalarındaki ana bulgular, MHRD'de gözlenenden 36 kat daha yüksek olan sistemik maruz kalımlarda, kalp malformasyonlarını (dilate aorta, kardiyomegali) içermiştir. İlave olarak, tavşanlarda, MHRD'de gözlenenden 14 kat daha yüksek olan sistemik maruz kalımlarda akciğer malformasyonlarında (akciğerin aksesuar lobunun yokluğu) ve implantasyon sonrası kayıpta artış gözlenmiştir. Bunun yanında sıçanda, MHRD'de gözlenenden 22 kat daha yüksek olan sistemik maruz kalımlarda, kemikleşme üzerine tersinir etkiler belirtilmiştir (dalgalı kaburga, gecikmiş kemikleşme, kemikleşmiş sternebrae sayısında azalma, metakarpi veya metatarsi). Gözlenen embriyofetal toksisite, maternal toksisite ile ilişkili dozlarda meydana gelmiştir. Tavşanda gözlenen kardiyovasküler malformasyonların beta 1-adrenoseptör'ün aktivasyonu aracılığı ile olduğu gösterilmiştir.

Radyoaktif olarak etiketlenmiş mirabegron ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, ana bileşiğin ve/veya metabolitlerinin, sıçanların sütüne, uygulamadan 4 saat sonraki plazma seviyelerinden yaklaşık 1,7 kat daha yüksek seviyelerde geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 4.6).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet
Polietilen oksit
Mikrokristalin selüloz PH 101
Hidroksipropilmetilselüloz K100 Premium LV
Hidroksipropilselüloz LF
Butilhidroksitoluen
Magnezyum stearate
Kolloidal susuz silica
Aseton
Film Kaplama
Polivinil alkol-kısmi hidrolize
Makrogol
Talk
Titanyum dioksit (E171)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ^{0}C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın Niteliği ve İçeriği

Kutular içinde 10 tablet, 20 tablet, 30 tablet, 50 tablet, 60 tablet, 90 tablet, 100 tablet içeren Alu-Alu blister.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No:16
34382 Şişli / İSTANBUL
0212 220 64 00
0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI

2025/692

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2025

Ruhsat yenileme tarihi: --

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge Doğrulama Kodu: 1ZW56RG83Q3NRM0FyZW56S3k0Q3NRak1U Belge Takip Adresi:https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys