

貝坦利[®] 持續性藥效錠 25, 50 毫克

Betmiga[®] Prolonged-release Tablets 25, 50 mg

25 毫克 衛部藥輸字第 026217 號

50 毫克 衛部藥輸字第 026216 號

適應症

治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。

用法用量

本藥須由醫師處方使用

Betmiga 的建議起始劑量為 25 mg 一天一次，可隨餐或空腹服用。25 mg 可在八週內出現療效。可根據病人之療效和耐受性增加劑量至 50 mg 一天一次。[參閱臨床研究]

Betmiga 應以水整粒吞服，不可嚼碎、切割或壓碎。

特殊族群之劑量調整

Betmiga 用於下列族群每日劑量不可超過 25 mg 一天一次。

- 重度腎功能不全的病人 (CL_{cr} 15-29 mL/min 或 $eGFR$ 15-29 mL/min/1.73 m²) [參閱特殊族群使用和臨床藥理學]。
- 中度肝功能不全的病人 (Child-Pugh Class B) [參閱特殊族群使用和臨床藥理學]。

不建議 Betmiga 使用於末期腎病的病人，或重度肝功能不全的病人 (Child-Pugh Class C)，[參閱特殊族群使用和臨床藥理學]。

劑型與含量

Betmiga 持續性藥效錠有兩種含量：

- Mirabegron 25 mg 橢圓形褐色膜衣錠，壓印  (Astellas 標誌) 和“325”
- Mirabegron 50 mg 橢圓形黃色膜衣錠，壓印  (Astellas 標誌) 和“355”

禁忌症

Betmiga 禁止使用於已知對 mirabegron 或錠劑中任何之成分有過敏反應的病人[參閱不良反應]。

警語及注意事項

血壓增加

Betmiga 可升高血壓。建議定期量血壓，特別是高血壓病人。Betmiga 不建議使用於嚴重且未控制的高血壓病人(收縮壓 $\geq$ 180 mmHg 和/或舒張壓 $\geq$ 110 mmHg)[參閱臨床藥理學]。在二個隨機、安慰劑對照的健康受試者研究中，Betmiga 對臥位血壓的影響與劑量相關性升高有關。在這些研究中，使用最大建議劑量 50mg 時，收縮壓/舒張壓上升的最大平

均值約比安慰劑組高 3.5/1.5 mmHg。

相反地，在膀胱過動症病人單用 Betmiga 或合併使用 Betmiga 與 solifenacin succinate 5 mg 的臨床試驗中，使用 Betmiga 最大建議劑量 50 mg 時的收縮壓和舒張壓上升平均值約比安慰劑組高 0.5-1 mmHg。高血壓惡化在 Betmiga 組病人少有被通報。

膀胱出口阻塞和正在使用蕈毒鹼性拮抗劑(Muscarinic Antagonist)藥物治療膀胱過動症病人的尿滯留

在 mirabegron 上市後的經驗，服用 Betmiga 的病人中，曾通報膀胱出口阻塞的病人和正在使用蕈毒鹼性拮抗劑治療膀胱過動症的病人發生尿滯留。在膀胱出口阻塞病人進行的對照臨床安全性試驗並未證明服用 Betmiga 的病人其尿滯留增加；然而，對於有臨床顯著膀胱出口阻塞的病人，仍應謹慎給予 Betmiga，例如監測這些病人是否有尿滯留的徵象或症狀。正在使用蕈毒鹼性拮抗劑(包括 solifenacin succinate)治療膀胱過動症的病人，Betmiga 的使用也應謹慎小心[參閱臨床藥理學]。

血管性水腫

報告指出以 Betmiga 治療曾發生臉、嘴唇、舌頭及/或喉頭的血管性水腫。某些血管性水腫案例發生於第一次劑量給藥後。血管性水腫曾發生在給予第一次劑量的數小時後或重覆劑量後。與上呼吸道水腫相關的血管性水腫可能是致命的。若血管性水腫發生於舌頭、下咽部或喉頭，應即刻停止 Betmiga 治療，並開始適當的治療及/或處置以確保呼吸道暢通[參閱不良反應]。

使用由 CYP2D6 代謝的藥物之病人

由於 mirabegron 是中度的 CYP2D6 抑制劑，所以 CYP2D6 受質如 metoprolol 和 desipramine 與 mirabegron 併用時，其全身暴露量會增加。因此，可能需要適當的監測和劑量調整，尤其是由 CYP2D6 代謝之治療指數狹窄的藥物，例如 thioridazine、flecainide 和 propafenone [參閱交互作用和臨床藥理學]。

不良反應

下列不良反應在標示的其他章節中有更詳盡討論。

- 高血壓(參閱警語及注意事項)
- 尿滯留(參閱警語及注意事項)
- 血管性水腫(參閱警語及注意事項)

臨床試驗經驗

各個臨床試驗納入條件差異很大，因此在一種藥物的臨床試驗觀察到的不良反應比率不能與另一種藥物的臨床試驗的不良反應比率直接比較，而且可能不會反映實際臨床的比率。

Betmiga 單一治療

於三個為期 12 週雙盲、安慰劑對照的安全性和有效性試驗（試驗 1、2、3），在 2736

名膀胱過動症病人中評估 Betmiga 之安全性[參閱臨床試驗]。試驗 1 還包括一個活性對照。試驗 1、2 和 3，共 432 名病人接受 Betmiga 25 mg，1375 名病人接受 Betmiga 50 mg，929 名病人接受 Betmiga 100 mg 一天一次。在這些試驗中，大部分的病人是白人（94%）和女性（72%），平均年齡 59 歲（範圍 18-95 歲）。

Betmiga 的安全性也在一個針對膀胱過動症病人為期一年的隨機、固定劑量、雙盲、活性對照的安全性試驗（試驗 4）中被評估，在 1632 名病人中，分別接受 Betmiga 50 mg 一天一次（n=812 名病人）或 Betmiga 100 mg（n=820 名病人）。在這些病人中，有 731 人在先前 12 週的試驗中接受 Betmiga。在試驗 4 中，有 1385 名病人連續服用 Betmiga 至少 6 個月，1311 人服用 Betmiga 至少 9 個月及 564 人服用 Betmiga 至少 1 年。

在試驗 1、2 和 3 中，25 mg 或 50 mg 劑量組最常發生停藥的不良反應（0.2%）是噁心、頭痛、高血壓、腹瀉、便秘、頭暈和心搏過速。

有超過 1 名以上的病人被通報為心房纖維顫動（0.2%）和前列腺癌（0.1%）的嚴重不良事件，通報比率大於安慰劑組。

表 1 列出的不良反應為試驗 1、2 和 3 所通報的所有不良事件中，其使用 Betmiga 25 mg 或 50 mg 一天一次治療至 12 週，病人的發生率大於安慰劑，且發生率 $\geq 1\%$ 者。最常通報的不良反應（ $> 2\%$ 的 Betmiga 病人，且大於安慰劑組）為高血壓、鼻咽炎、尿路感染和頭痛。

表 1：在試驗 1、2、3 所通報的所有不良事件中，以 Betmiga 25 mg 或 50 mg 一天一次治療，有 $\geq 1\%$ 的病人發生且發生率超過安慰劑者的不良反應發生率

	安慰劑 (%)	Betmiga 25 mg (%)	Betmiga 50 mg (%)
病人數	1380	432	1375
高血壓*	7.6	11.3	7.5
鼻咽炎	2.5	3.5	3.9
尿路感染	1.8	4.2	2.9
頭痛	3.0	2.1	3.2
便秘	1.4	1.6	1.6
上呼吸道感染	1.7	2.1	1.5
關節痛	1.1	1.6	1.3
腹瀉	1.3	1.2	1.5
心搏過速	0.6	1.6	1.2
腹痛	0.7	1.4	0.6
疲倦	1.0	1.4	1.2

* 包括血壓高於正常範圍和血壓從基礎值增加的報告，主要發生在有基礎值高血壓的受試者。

於試驗 1、2 或 3，以 Betmiga 治療的病人中， $< 1\%$ 的病人被通報的其他不良反應包括：
心臟障礙：心悸、血壓升高[參閱臨床藥理學]

視覺障礙：青光眼[參閱臨床藥理學]

胃腸障礙：消化不良、胃炎、腹脹

感染和寄生蟲感染：鼻竇炎、鼻炎

檢查：GGT 升高、AST 升高、ALT 升高、LDH 升高

腎臟和泌尿系統障礙：腎結石、膀胱疼痛

生殖系統和乳腺障礙：外陰搔癢、陰道感染

皮膚和皮下組織障礙：蕁麻疹、白血球破碎性血管炎、皮疹、搔癢、紫斑、嘴唇水腫

表 2 列出於試驗 4 所有的不良事件中，以 Betmiga 50 mg 治療至 52 週的病人，其最常被通報的不良反應發生率。最常被通報的不良反應（> 3%的 Betmiga 病人）為高血壓、尿路感染、頭痛、鼻咽炎。

表 2：在試驗 4 所有的不良事件中，以 Betmiga 50 mg 一天一次治療的病人中，> 2%病人被通報的不良反應發生率

	Betmiga 50 mg (%)	活性對照 (%)
病人數	812	812
高血壓	9.2	9.6
尿路感染	5.9	6.4
頭痛	4.1	2.5
鼻咽炎	3.9	3.1
背痛	2.8	1.6
便秘	2.8	2.7
口乾	2.8	8.6
頭暈	2.7	2.6
鼻竇炎	2.7	1.5
流感	2.6	3.4
關節痛	2.1	2.0
膀胱炎	2.1	2.3

在試驗 4 以 Betmiga 50 mg 一天一次治療的病人中，被通報不良反應有導致停藥且超過 2 名病人，及其發生率大於活性對照組包括：便秘（0.9%）、頭痛（0.6%）、頭暈（0.5%）、高血壓（0.5%）、眼睛乾澀（0.4%）、噁心（0.4%）、視力模糊（0.4%）和尿路感染（0.4%）。至少有 2 名病人被通報，且發生率大於活性對照組的嚴重不良事件包括腦血管意外（0.4%）和骨關節炎（0.2%）。服用 Betmiga 50 mg 的病人有 2 人（0.3%）的血清 ALT/AST 從基礎值增加大於 10 倍，這兩名病人繼續使用 Betmiga，而這些指數隨後回到基礎值。在試驗 4 中，使用 Betmiga 50 mg、100 mg 和活性對照一天一次治療的病人，分別有 0.1%、1.3%和 0.5%被通報有腫瘤的嚴重不良事件。2 名使用 Betmiga 100 mg 治療的病人被通報的腫瘤包括乳癌、惡性肺腫瘤和前列腺癌。尚未證實 Mirabegron 與被通報腫瘤

之間的因果關係。

在日本另一項臨床試驗中，通報了一名同時服用 Betmiga 100 mg 和一種草藥（Kyufu Gold）的病人出現史蒂文生氏強生症候群，伴有血清 ALT、AST 和膽紅素增加的單一病例。

Betmiga 與 Solifenacin Succinate 的併用治療

於三個為期 12 週、雙盲、隨機、活性對照的安全性及療效試驗（試驗 5、6、7），在 6818 名膀胱過動症病人中評估 Betmiga 與 solifenacin succinate 併用治療的安全性，試驗 5 及 6 還包括安慰劑對照。試驗 5、6 和 7 中共有 997 名病人接受 Betmiga 25 mg 及 solifenacin succinate 5 mg 併用治療，1706 名病人接受 Betmiga 50 mg 及 solifenacin succinate 5 mg 併用治療。在這些試驗中，大部分的病人是白人（88%）和女性（77%），平均年齡 57 歲（範圍 18-89 歲）。

Betmiga 50 mg 及 solifenacin succinate 5 mg 併用的安全性也在一個針對 1814 名膀胱過動症病人為期 52 週、雙盲、隨機、活性對照的試驗（試驗 8）中被評估。

在試驗 5、6、7 中，最常發生的不良反應（>2% 的 Betmiga 及 solifenacin succinate 5 mg 併用治療組病人，且大於安慰劑組和/或與併用治療中相同劑量的 Betmiga 或 solifenacin succinate 對照物）是口乾、泌尿道感染、便秘、以及心搏過速。併用試驗中最常導致停藥的不良反應（≥0.2%）是口乾及尿滯留。沒有嚴重不良反應被通報於 2 名以上病人。

表 3 列出為試驗 5、6 和 7 所通報的所有不良事件中，以一天一次 Betmiga 25 mg 或 50 mg 與 solifenacin succinate 5 mg 併用治療長達 12 週，有 ≥1% 病人發生，且發生率大於安慰劑組和與併用治療中相同劑量的 mirabegron 或 solifenacin succinate 對照物組的不良反應。

表 3：在試驗 5、6 和 7*所通報的所有不良事件中，使用併用治療的病人中，有 ≥1% 的病人發生，且發生率超過安慰劑及對照物（同樣劑量時）組的不良反應發生率

	安慰劑 (%)	Betmiga 25 mg (%)	Betmiga 50 mg (%)	Solifenacin succinate 5 mg (%)	Betmiga 25 mg + Solifenacin succinate 5 mg (%)	Betmiga 50 mg + Solifenacin succinate 5 mg* (%)
病人數	510	500	500	1288	997	1706
口乾	2.2	3.8	3.6	6.5	9.3	7.2
泌尿道感染 [†]	5.3	4.0	4.2	3.6	7.0	4.0
便秘	1.2	1.2	2.8	2.4	4.2	3.9
心搏過速	0.8	1.6	1.6	0.7	2.2	0.9
消化不良	0.6	0.4	0.2	0.7	1.1	1.3
頭暈目眩	0.4	0.8	1.2	1.2	1.3	0.4
視力模糊	0.4	0.2	0.2	0.9	0.7	1.1

關節痛	0.8	0.8	0.8	0.8	0.5	1.1
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

* 在試驗7以併用Betmiga及solifenacin succinate治療的病人在Betmiga 50 mg + solifenacin succinate 5 mg組中發生的不良反應，包括發生於以Betmiga 25 mg + solifenacin succinate 5 mg進行的4週起始治療期間

† 包括所有有記錄的治療中出現的泌尿道感染。

在試驗 8 中，最常發生的不良反應（> 2%的 Betmiga 及 solifenacin succinate 併用治療組病人，且發生率大於對照物組）是泌尿道感染、口乾、便秘及頭痛。試驗中最常導致停藥的不良反應是便秘（0.2%）、尿滯留（0.2%）、排尿困難（0.2%）及視力模糊（0.2%）。

在試驗 8 中，Betmiga 50 mg 及 solifenacin succinate 5 mg 併用治療、Betmiga 50 mg 單一治療、及 solifenacin succinate 5 mg 單一治療的病人，分別有 0.7%、0.3%和 0 %被通報有腫瘤的嚴重不良事件。超過 1 名使用 Betmiga 50 mg 及 solifenacin succinate 5 mg 併用治療的病人被通報的腫瘤包括基底細胞癌（3 名）、乳癌（2 名）、黑色素癌（2 名）及鱗狀細胞癌（2 名）。尚未證實 Mirabegron 及 solifenacin succinate 併用治療與被通報腫瘤之間的因果關係。

表 4 列出為試驗 8 所通報的所有不良事件中，以一天一次 Betmiga 50 mg 與 solifenacin succinate 5 mg 併用治療長達 52 週，發生率大於對照物組且≥ 2%的病人發生的不良反應。

表 4：在試驗 8 所通報的所有不良事件中，使用併用治療的病人中，有≥2%的病人發生，且發生率超過對照物組的不良反應發生率

	Betmiga 50 mg (%)	Solifenacin succinate 5 mg (%)	Betmiga 50 mg + Solifenacin succinate 5 mg (%)
病人數	305	303	1206
泌尿道感染*	6.2	5.9	8.4
口乾	3.9	5.9	6.1
便秘	1.0	2.3	3.3
頭痛	1.6	1.7	2.9

* 包括所有有記錄的治療中出現的泌尿道感染。

上市後經驗

在mirabegron核准上市後，曾發生過下列不良反應，但因這些反應是由人數不確定的族群自發性通報，因此難以精確估算出其發生頻率或確立與藥物使用的因果關係。

Mirabegron 在世界各地上市後的使用經驗曾有以下事件之報告：

心血管疾病：心房顫動

胃腸障礙：噁心、便秘、腹瀉

神經系統障礙：頭暈、頭痛

上市後報告中有病人使用mirabegron產生混亂、幻覺、失眠及焦慮的現象。大多數病人在使用本藥前已有此症狀或是併用可能造成混亂、幻覺、失眠及焦慮現象的藥物。

Mirabegron與這些症狀的關連性尚未確立。

皮膚及皮下組織：臉、嘴唇、舌頭及喉頭的血管性水腫，伴隨有或無呼吸道症狀[參閱警語和注意事項]、搔癢。

泌尿：尿滯留[參閱警語和注意事項]。

藥物交互作用

曾進行藥物交互作用研究以調查併用藥物對mirabegron藥物動力學的影響和mirabegron對併用藥物藥物動力學的影響（如ketoconazole、rifampin、solifenacin、tamsulosin和口服避孕藥）[參閱臨床藥理學]。當mirabegron與這些藥物併用時，建議無須調整劑量。建議監測下列藥物交互作用：

經由 CYP2D6 代謝的藥物

因 mirabegron 是中度的 CYP2D6 抑制劑，當 CYP2D6 酵素代謝的藥物如 metoprolol 和 desipramine 與 mirabegron 併用時，全身的暴露量會增加。因此，當 Betmiga 與這些藥物併用時，可能需要適當的監測和劑量調整，特別是治療指數狹窄之 CYP2D6 受質，例如 thioridazine、flecainide 和 propafenone [參閱警語及注意事項和臨床藥理學]。

Digoxin

併用時，100mg mirabegron 使 digoxin 的平均 C_{max} 從 1.01 增至 1.3 ng/mL (29%) 和 AUC 從 16.7 增至 19.3 ng · h/mL (27%)。而在 5 mg solifenacin 及 50 mg mirabegron 併用治療時同時服用 0.25 mg digoxin，使 digoxin 的 AUC_{tau} 及 C_{max} 分別增加大約 10%及 14%。因此，對於開始併用 mirabegron 和 digoxin 的病人，起初應考慮使用最低劑量的 digoxin。應監測 digoxin 血清濃度，並以漸進式調整 digoxin 劑量，以得到想要的臨床效果[參閱臨床藥理學]。

Warfarin

在給予重覆劑量 mirabegron 100 mg 後，給予單一劑量 warfarin 25 mg，S-和 R-warfarin 的平均 C_{max} 增加約 4%，AUC 增加約 9%。給予單一劑量 warfarin 25 mg 後，mirabegron 對 warfarin 的藥效學療效指標例如國際標準化比值（INR）和凝血酶原時間無影響。但是，尚未充分研究 mirabegron 對重覆劑量 warfarin 的影響和對 warfarin 藥效學療效指標例如 INR 和凝血酶原時間的影響[參閱臨床藥理學]。

特殊族群使用

懷孕

懷孕用藥分級 C

對於孕婦使用 Betmiga，尚無適當且控制良好的研究。懷孕期間僅在病人的潛在效益勝

過對病人和胎兒的危險性時，才可使用 Betmiga。鼓勵在 Betmiga 治療期間懷孕的婦女聯繫醫師。

風險總結

目前尚無 Betmiga 用於懷孕婦女的研究顯示有先天缺陷或流產的藥物相關風險。器官形成期間的懷孕動物使用相當於人用最高建議劑量(MRHD；50 mg/天) 22 倍（以 AUC 估算）的 mirabegron 時，可導致可逆性骨骼變異（大鼠），使用 14 倍 MRHD 的 mirabegron 則導致胎兒體重減輕（兔子）。在大鼠的母體毒性暴露量（96 倍）時觀察到胎兒體重減輕及胚胎死亡率增加，在兔子的母體毒性暴露量（36 倍）時，則發現心臟方面問題（胎兒心臟肥大及胎兒主動脈擴張）。

適用族群的重大先天缺陷及流產的估計背景風險目前未知。在美國一般族群中，臨床確認懷孕後的重重大先天缺陷及流產預估背景風險分別為 2-4%及 15-20%。

資料

動物資料

懷孕大鼠在器官形成期間（懷孕第 7 天至第 17 天）每日口服 mirabegron 0、10、30、100 或 300 mg/kg 的劑量後，並未發生胚胎-胎兒致死性或外觀上的胎兒發育異常，此劑量分別為 MRHD 的全身暴露量（AUC）的 0、1、6、22 及 96 倍。在胎兒發育期間使用 MRHD 的全身暴露量 22 倍的劑量時，觀察到可逆性的骨骼變異（波浪狀肋骨和延遲骨化），暴露於 96 倍 MRHD 時，則造成母體毒性（死亡、體重增加量減少），並與胚胎生長減緩有關。

懷孕兔子在器官形成期間（懷孕第 6 天至第 20 天）每日口服 mirabegron 0、3、10 或 30 mg/kg 的劑量，以 AUC 計算，血漿暴露量為 MRHD 暴露量的 0、1、14 或 36 倍。在劑量為每日 10 mg/kg (MRHD 的 14 倍)及更高時，胚胎體重減輕。在劑量為每日 30 mg/kg 時，則發生母體毒性（心跳速度加快、死亡、體重增加量減少和食物消耗量減少），在全身暴露量為 MRHD 的 36 倍時，則發生胎兒死亡、胎兒心臟擴大及主動脈擴張。

在一項出生前及出生後發育研究中，懷孕大鼠從懷孕第 7 天至生產後 20 天間每天口服給予 mirabegron 0、10、30 或 100 mg/kg (MRHD 的 0、1、6 或 22 倍)。在劑量為每天 100 mg/kg (MRHD 的 22 倍) 時，在生產後的最先幾天中觀察到母體體重降低，同時幼鼠存活率（存活率 92.7%）低於對照組（98.8%）。幼鼠在出生後前七天的體重增加量較低，但之後到哺乳期結束則無影響。在子宮內和哺乳期暴露對於後代的重要發育、行為或生育能力均無影響。在每日劑量為 30 mg/kg 時，未觀察到影響。

哺乳

風險總結

對於 Betmiga 是否出現於人類乳汁中、對於以母乳餵養之幼兒的影響、或是對於乳汁生成的影響，目前尚無資訊。哺乳中大鼠口服單劑 10 mg/kg 的 ^{14}C 標記的 mirabegron 後，可以在大鼠乳汁及幼鼠的胃中發現 mirabegron 相關物質。

應同時考量到哺乳對發育及健康的益處、母體對於 Betmiga 的臨床需求及 Betmiga 或母體病況對母乳餵養之幼兒的可能不良影響。

兒童

Betmiga 對兒童病人的安全性和有效性尚未確立。

老年人

老年人無須調整劑量。Betmiga 的藥物動力學不受年齡明顯影響[參閱臨床藥理學]。在第二期和第三期試驗接受 Betmiga 的 5648 名病人中，2029 例（35.9%） ≥ 65 歲，557 例（9.9%） ≥ 75 歲。在這些試驗中未觀察到年齡小於 65 歲的病人和 65 歲以上病人之間安全性和有效性的整體差異。

腎功能不全

尚未在末期腎病病人（ $\text{CL}_{\text{cr}} < 15 \text{ mL/min}$ 或 $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ，或需要血液透析的病人）中使用 Betmiga，因此不建議使用於這些病人。

Betmiga 於重度腎功能不全病人（ $\text{CL}_{\text{cr}} 15\text{-}29 \text{ mL/min}$ 或 $\text{eGFR} 15\text{-}29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）之每日劑量不應超過 25 mg。輕度或中度腎功能不全病人（ $\text{CL}_{\text{cr}} 30\text{-}89 \text{ mL/min}$ 或 $\text{eGFR} 30\text{-}89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）無須調整劑量[參閱臨床藥理學]。

肝功能不全

尚未在有重度肝功能不全（Child-Pugh Class C）的病人中使用 Betmiga，因此不建議使用於這些病人。

中度肝功能不全（Child-Pugh Class B）之病人的 Betmiga 每日劑量不應超過 25 mg。輕度肝功能不全（Child-Pugh Class A）的病人無須調整劑量[參閱臨床藥理學]。

性別

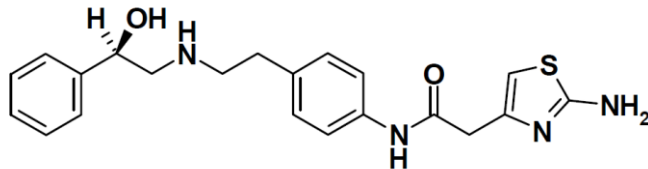
無須因性別調整劑量。當校正體重差異時，Betmiga 於女性的全身暴露量比男性高 20% 至 30%。

藥物過量

曾給予健康受試者 mirabegron 單一劑量至 400 mg。在這個劑量下，被通報的不良事件包括心悸（6 位受試者中有 1 位）和脈搏增加超過 100 bpm（6 位受試者中有 3 位）。當給予健康受試者重覆劑量至每天 300 mg 共 10 天，顯示脈搏和收縮壓增加。藥物過量的治療應該是對症性和支持性治療。倘若發生藥物過量，建議監測脈搏、血壓和 ECG。

性狀

Mirabegron 為 β -3 腎上腺素受體作用劑。化學名是 2-(2-aminothiazol-4-yl)-N-[4-(2-[(2R)-2-hydroxy-2-phenylethyl]amino)ethyl]phenyl]acetamide，實驗式 $C_{21}H_{24}N_4O_2S$ ，分子量 396.51。Mirabegron 的結構式為：



Mirabegron 為白色粉末，幾不溶於水 (0.082 mg/mL)，而溶於甲醇和 dimethyl sulfoxide。Betmiga 持續性藥錠，口服給藥，每一錠含有 mirabegron 25 mg 或 50 mg 及下列非活性成分：polyethylene oxide, polyethylene glycol, hydroxypropyl cellulose, butylated hydroxytoluene, magnesium stearate, hypromellose, yellow ferric oxide 和 red ferric oxide (只有 25 mg 錠)。

臨床藥理學

作用機轉

體外實驗室用複製的人類 β -3 腎上腺素受體 (AR) 實驗證實 mirabegron 是一種人類 β -3 AR 作用劑。Mirabegron 活化 β -3 AR，使得逼尿肌平滑肌在膀胱充盈-排尿週期的儲存期變得鬆弛，從而增加膀胱容量。儘管 mirabegron 對單株化的人類 β -1 AR 和 β -2 AR 顯示非常低的內在活性，但人體實驗結果顯示 mirabegron 在 200 mg 的劑量時，對 β -1 AR 有刺激作用。

藥效學

尿動力學

在一項包括 200 名有下尿路症狀和膀胱出口阻塞男性病人的尿動力學研究中，評估 Betmiga 對最大尿流速和在最大流速時逼尿肌壓力的影響。在本研究中，給予 Betmiga 一天一次共 12 週對平均最大流速或在最大流速時平均逼尿肌壓力沒有不良影響。儘管如此，對有臨床顯著膀胱出口阻塞的病人，應謹慎給予 Betmiga [參閱警語及注意事項]。

心臟電氣生理學

在一項包含 352 名健康受試者的隨機、安慰劑和活性藥物對照 (moxifloxacin 400 mg)、四個治療組平行交叉研究中，評估 Betmiga 50 mg、100 mg 和 200 mg 一天一次重覆劑量對 QTc 間期的影響。在一項顯示能檢測微小影響的研究中，根據個體校正方法 (QTcI)，最大安慰劑校正、基礎值校正之 QTc 的單側 95% 信賴區間 (CI) 上限是低於 10 msec。以 Betmiga 50 mg 劑量組 (核准的最高劑量) 而言，給藥後 4-5 小時 QTcI 間期與安慰劑的差異平均為 3.7 msec (95% CI 的上限為 5.1 msec)。

以 Betmiga 100 mg 和 200 mg 劑量組而言（劑量大於最高核准劑量，且其濃度比 50 mg 預期的最高血中濃度大幾倍），給藥後 4-5 小時 QTcI 間期與安慰劑的差異平均分別為 6.1 msec (95% CI 的上限為 7.6 msec) 和 8.1 msec (95% CI 的上限為 9.8 msec)。Betmiga 200 mg 的劑量，在女性，平均影響為 10.4 msec (95% CI 的上限為 13.4 msec)。在此完整的 QT 研究中，Betmiga 以劑量相關的方式增加 ECG 上的心跳速率。50 mg、100 mg 和 200 mg 劑量組與安慰劑比較，心跳速率從基礎值增加的最大平均值分別是每分鐘 6.7 下 (bpm)、11 bpm 和 17 bpm。在臨床療效和安全性研究中，Betmiga 50 mg 組脈搏從基礎值變化的平均值約 1 bpm。在此完整的 QT 研究中，Betmiga 也以劑量相關的方式升高血壓[參閱對血壓的影響]。

對血壓的影響

在一項以 352 名健康受試者評估為期 10 天、一天 50 mg、100 mg 和 200 mg 多種劑量 Betmiga 對 QTc 間期影響的研究中，在最高建議劑量 50 mg 時仰臥之收縮壓(SBP)/舒張壓(DBP)增加的最大平均值約比安慰劑組高 4.0/1.6 mmHg。與安慰劑比較，在 Betmiga 50 mg、100 mg 和 200 mg 的劑量時，SBP 24 小時平均增加幅度分別是 3.0、5.5 和 9.7 mmHg。DBP 的增加幅度也與劑量有關，但比 SBP 小。

另一項研究在 96 名健康受試者評估年齡對給予重覆劑量 Betmiga 一天 50 mg、100 mg、200 mg 和 300 mg 共 10 天對藥物動力學的影響，SBP 的增加也與劑量相關。伴隨 Betmiga 50 mg、100 mg、200 mg 和 300 mg 劑量之暴露量，SBP 最大增加的平均值分別約為 2.5、4.5、5.5 和 6.5 mmHg。

三個為期 12 週、雙盲、安慰劑對照的安全性和療效試驗（試驗 1、2 和 3）在接受 Betmiga 25 mg、50 mg 或 100 mg 一天一次的膀胱過動症病人與安慰劑比較，SBP/DBP 增加平均值約為 0.5-1 mmHg。安慰劑組、Betmiga 25 mg 組和 Betmiga 50 mg 組分別有 5.3%、5.1% 和 6.7% 病人早晨的 SBP 從基礎值增加至少 15 mmHg。安慰劑組、Betmiga 25 mg 組和 Betmiga 50 mg 組分別有 4.6%、4.1% 和 6.6% 病人早晨的 DBP 從基礎值增加至少 10 mmHg。SBP 和 DBP 的增加在停止治療後都可以恢復。

對眼內壓 (IOP) 的影響

健康受試者以 Betmiga 100 mg 一天一次治療 56 天後，眼內壓 (Intraocular pressure, IOP) 沒有上升。在一項 310 名健康受試者的第一期試驗中，用 Goldmann 壓平式眼壓計評估 Betmiga 對 IOP 的影響，治療的主要療效指標為受試者的平均 IOP 從基礎值至第 56 天之治療差異的變化平均值，Betmiga 100 mg 劑量不劣於安慰劑；Betmiga 100 mg 和安慰劑間治療差異的雙側 95% CI 的上限為 0.3 mmHg。

藥物動力學

吸收

健康受試者口服 mirabegron 後，mirabegron 的吸收在約 3.5 小時達到最高血漿濃度 (C_{max})。絕對生體可用率在 25 mg 劑量時是 29%，50 mg 劑量時增加到 35%。平均 C_{max} 和 AUC 增加大於劑量比例；當劑量超過 50 mg，這種關係更明顯。在男性和女性的總族群，當 mirabegron 劑量從 50 mg 增加 2 倍至 100 mg， C_{max} 和 AUC_{tau} 分別增加約 2.9 和 2.6 倍，

而當 mirabegron 劑量從 50 mg 增加 4 倍至 200 mg， $C_{\max}$ 和 AUC_{τ} 增加約 8.4 和 6.5 倍。每天給予 1 次 mirabegron 後，在 7 天內達到穩定狀態濃度。在穩定狀態時 mirabegron 的血漿暴露量約為單一劑量之兩倍。

食物的影響

Mirabegron 50 mg 錠與高脂飲食併服，其 $C_{\max}$ 和 AUC 分別降低 45% 和 17%。低脂飲食使 mirabegron 的 $C_{\max}$ 和 AUC 分別降低 75% 和 51%。在第三期研究中，給予 mirabegron 時不拘食物內容和攝食（即可隨餐或空腹服用），並且已證實其安全性和療效。因此，mirabegron 在建議劑量下可隨食物或不隨食物服用[參閱用法用量]。

分佈

Mirabegron 在體內廣泛分佈。靜脈給藥後，在穩定狀態時分佈體積（ V_{ss} ）約 1670 L。Mirabegron 與人類血漿蛋白結合（約 71%），對白蛋白和 α -1 酸性糖蛋白具中度親和力。Mirabegron 分佈至紅血球。依體外試驗， ^{14}C -mirabegron 在紅血球濃度約比血漿濃度高 2 倍。

代謝

Mirabegron 經由多種路徑代謝，包括脫烷基作用、氧化作用、（直接）葡萄糖醛酸化、和醯胺水解。投與單一劑量 ^{14}C -mirabegron 後，mirabegron 是主要的循環成分。在人類血漿中觀察到兩種主要代謝物，皆為第 2 相葡萄糖醛酸結合物，分別相當於總暴露量的 16% 和 11%。這些代謝物對於 β -3 腎上腺素受體沒有藥理活性。儘管體外試驗顯示 CYP2D6 和 CYP3A4 有參與 mirabegron 的氧化代謝作用，但體內試驗結果顯示這些同功酶對整體排除的作用有限。在基因型為 CYP2D6 緩慢代謝型者的健康受試者，平均 $C_{\max}$ 和 AUC_{τ} 分別比 CYP2D6 快速代謝型者高出約 16% 和 17%。體外和離體試驗顯示 mirabegron 的代謝除了 CYP3A4 和 CYP2D6，還有丁基膽鹼酯酶，尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶，可能也有乙醇脫氫酶。

排泄

靜脈給藥後，血漿的總清除率（ CL_{tot} ）約 57 L/h。末相排除半衰期（ $t_{1/2}$ ）約 50 小時。腎清除率（ CL_R ）約 13 L/h，約相當於 CL_{tot} 的 25%。Mirabegron 的腎排除主要經由腎小管主動分泌與腎小球過濾。原型 mirabegron 的尿排除與劑量相關，從每天給予 25 mg 約 6.0% 至每天給予 100 mg 的 12.2%。健康受試者給予 160 mg ^{14}C -mirabegron 溶液後，在尿中回收約 55% 的放射性劑量，在糞便中回收 34%。原型 mirabegron 在尿中回收約 25%，糞便中 0%。

特殊族群

老年病人

老年受試者（ ≥ 65 歲）口服重覆劑量後，mirabegron 的 $C_{\max}$ 和 AUC 與較年輕的受試者（18 至 45 歲）相似。

兒童病人

尚未在兒童病人中評估 mirabegron 的藥物動力學[參閱特殊族群使用]。

性別

Mirabegron 在女性的 C_{max} 和 AUC 約比男性高 40%至 50%。校正體重差異後，女性的 mirabegron 全身暴露量較男性高 20% - 30%。

種族

白人和非洲裔美國黑人之間 mirabegron 的藥物動力學相當。交叉研究比較顯示日本受試者的暴露量比北美受試者高。但是，當 C_{max} 和 AUC 以劑量和體重校正後，差異則較小。

腎功能不全

給予輕度腎功能不全的受試者($eGFR$ 60-89 mL/min/1.73 m²，以 MDRD 估算) mirabegron 100 mg 單一劑量後，mirabegron 的平均 C_{max} 和 AUC 較腎功能正常的受試者增加 6%和 31%。在中度腎功能不全的受試者中($eGFR$ 30-59 mL/min/1.73 m²)， C_{max} 和 AUC 分別增加 23%和 66%。在重度腎功能不全的病人中($eGFR$ 15-29 mL/min/1.73 m²)，平均 C_{max} 和 AUC 較腎功能正常的受試者高 92%和 118%。尚未在末期腎病病人($CL_{cr} < 15$ mL/min 或 $eGFR < 15$ mL/min/1.73 m² 或需要血液透析的病人)中研究 mirabegron。

肝功能不全

給予輕度肝功能不全的受試者(Child-Pugh Class A) mirabegron 100 mg 單一劑量後，mirabegron 的平均 C_{max} 和 AUC 較肝功能正常的受試者增加 9%和 19%。在中度肝功能不全的受試者(Child-Pugh Class B)，平均 C_{max} 和 AUC 則高出 175%和 65%。尚未在有重度肝功能不全(Child-Pugh Class C)的病人中研究 mirabegron。

藥物交互作用研究

體外試驗

其他藥物對 mirabegron 的影響

Mirabegron 經由多種路徑運送和代謝。Mirabegron 是 CYP3A4、CYP2D6、丁酰膽鹼酯酶、UGT、排出轉運蛋白 P-糖蛋白(P-gp)和流入有機陽離子轉運蛋白(OCT) OCT1、OCT2 和 OCT3 的受質。磺醯脲類降血糖藥 glibenclamide (CYP3A4 受質)、gliclazide (CYP2C9 和 CYP3A4 受質)和 tolbutamide (CYP2C9 受質)不影響 mirabegron 的體外代謝。

Mirabegron 對其他藥物的影響

使用人類肝微粒體和基因重組人類 CYP 酵素進行 mirabegron 的研究顯示 mirabegron 是一種 CYP2D6 的中度和時間依賴性抑制劑，以及 CYP3A 的弱抑制劑。Mirabegron 不太可能去抑制經由以下細胞色素 P450 酵素代謝之併用藥物的代謝作用：CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2E1，因為 mirabegron 在臨床相關濃度時不會抑

制這些酵素的活性。Mirabegron 不會誘導 CYP1A2 或 CYP3A。高濃度 mirabegron 抑制 P-gp 媒介的藥物運送。預測 mirabegron 不會引起臨床相關的 OCT 媒介藥物運送抑制作用。Mirabegron 不影響 glibenclamide 或 tolbutamide 的代謝。

體內試驗

單一劑量和重覆劑量給予 mirabegron 後，研究併用藥物對 mirabegron 藥物動力學的影響和 mirabegron 對併用藥物藥物動力學的影響。大多數藥物交互作用（DDI）研究使用 mirabegron 100 mg 持續性藥錠。然而，mirabegron 與 metoprolol 和與 metformin 交互作用的研究是用 mirabegron 160 mg 速放錠。

圖 1 顯示 ketoconazole、rifampicin、solifenacin、tamsulosin 和 metformin 對 mirabegron 全身暴露量的影響。

圖2顯示mirabegron對metoprolol、desipramine、複方口服避孕藥-COC（ethinyl estradiol-EE, levonorgestrel-LNG）、solifenacin、digoxin、warfarin、tamsulosin和metformin的影響。在這些研究中，在 ketoconazole DDI 研究觀察到 mirabegron 全身暴露量的增加最大。在 23 名男性和女性健康受試者，給予單一劑量 mirabegron 100 mg 之前，給予重覆劑量 ketoconazole 400 mg 共 9 天，因 ketoconazole 為強的 CYP3A4 抑制劑，故使 mirabegron 的 C_{max} 增加 45%，AUC 增加 80%。

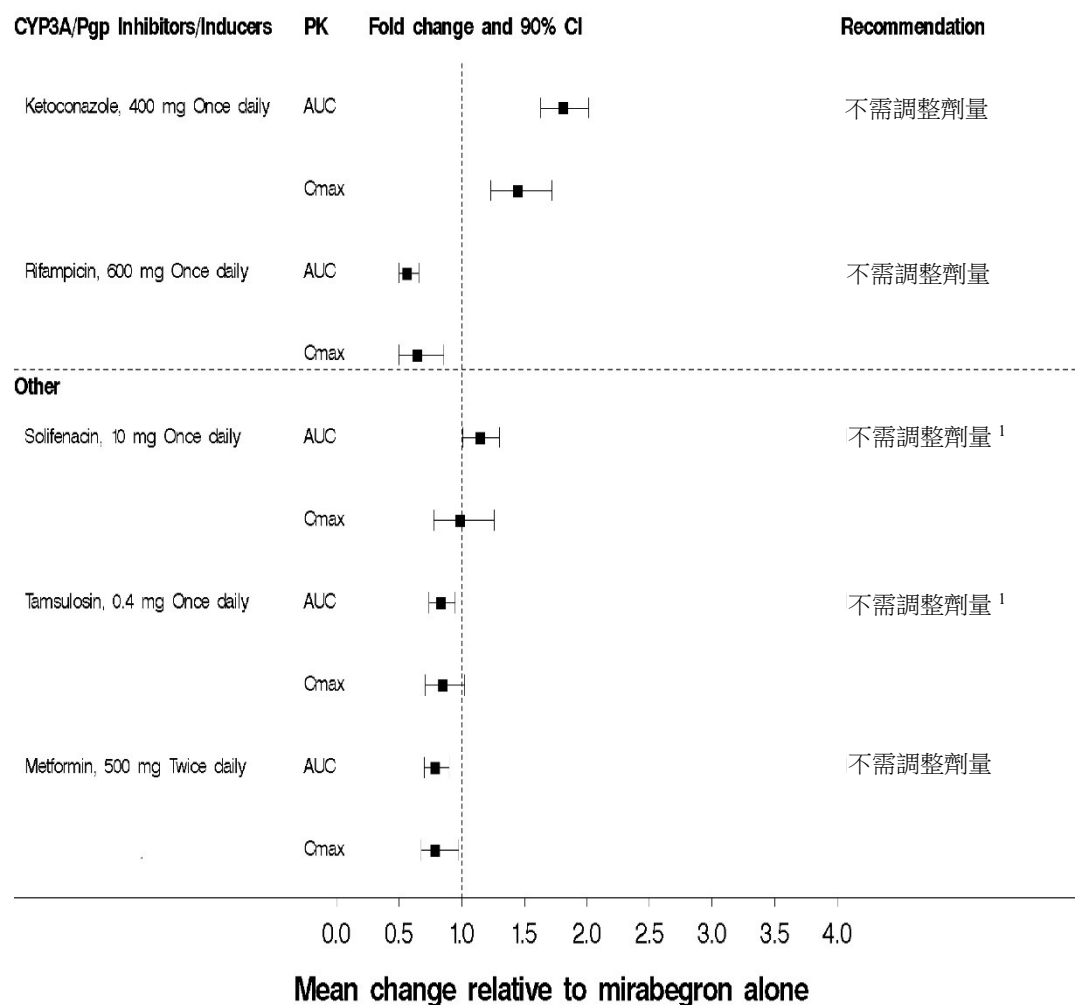
因 mirabegron 為 CYP2D6 的中度抑制劑，mirabegron 使 metoprolol 和 desipramine 的全身暴露量增加：

- 給予 12 名健康男性受試者重覆劑量的 160 mg mirabegron IR 錠一天一次共 5 天，並在 mirabegron 之前和同時給予單一劑量 100 mg metoprolol 錠後，mirabegron 使 metoprolol 的 C_{max} 增加 90%，AUC 增加 229%。
- 給予 28 例男性和女性健康受試者重覆劑量 100 mg mirabegron 一天一次共 18 天，並在 mirabegron 之前和同時給予單一劑量 desipramine 50 mg，mirabegron 使 desipramine 的 C_{max} 增加 79%和 AUC 增加 241%。

CYP2D6 受質如 metoprolol 及 desipramine，特別是治療指數窄藥物，如 thioridazine，flecainide 和 propafenone，與 Betmiga 併用時應謹慎[參閱警語及注意事項和藥物交互作用]。

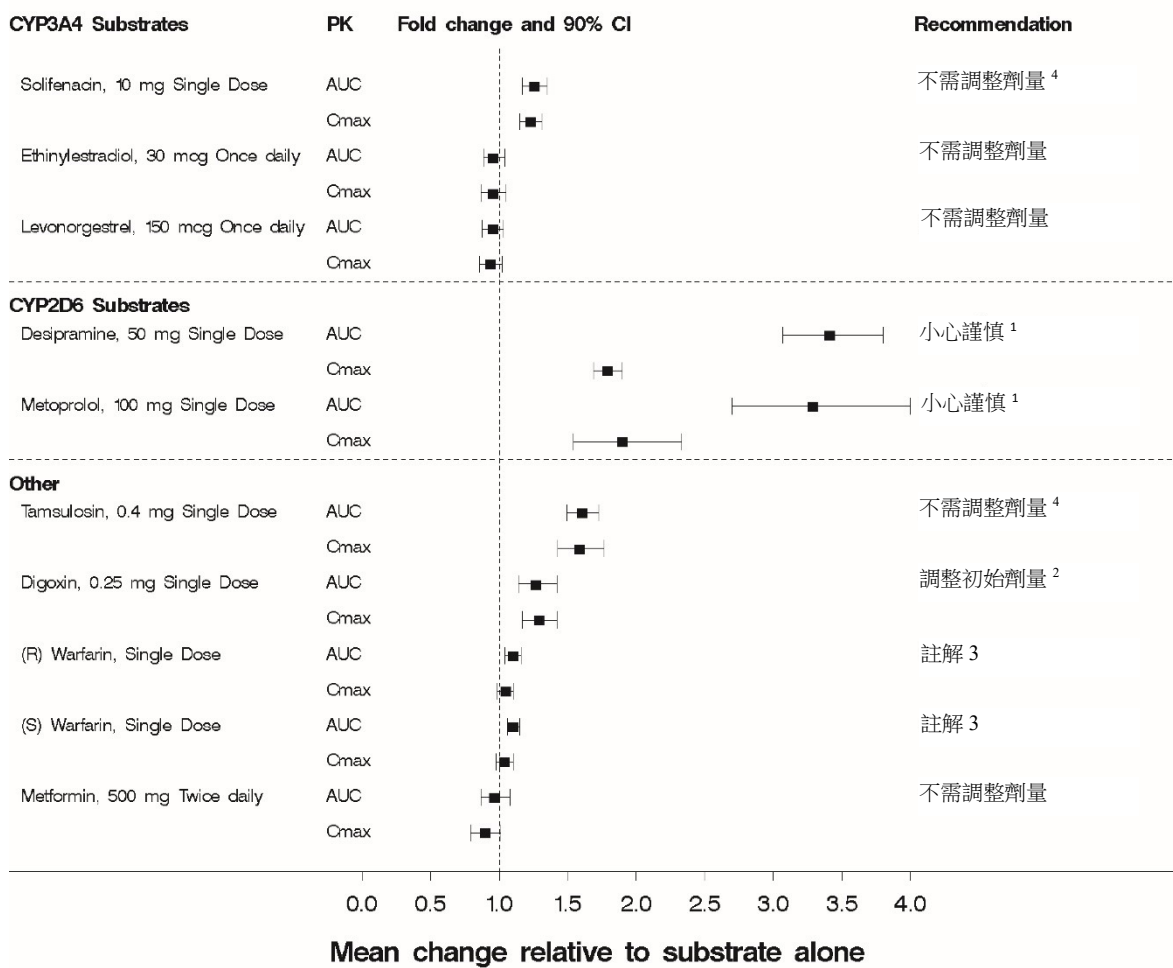
圖 1 和 2 顯示相關藥物交互作用對藥物動力學參數的影響程度和劑量調整的建議：

圖 1：併用藥物對 Betmiga 暴露量的影響和劑量調整



- (1) 雖然與 solifenacin 或 tamsulosin 併用時，因不產生藥動學上的交互作用而無須調整劑量，但對使用抗膽鹼藥物治療膀胱過動症的病人和有臨床顯著的膀胱出口阻塞的病人，因有尿滯留的風險，應謹慎給予 Betmiga [參閱警語及注意事項]。

圖 2：Betmiga 對併用藥物暴露量的影響



- (1) 因為 mirabegron 是一種中度的 CYP2D6 抑制劑，當 CYP2D6 受質如 metoprolol 和 desipramine 與 mirabegron 併用時，全身的暴露量會增加。因此，可能需要適當的監測和劑量調整，特別是與治療指數狹窄的 CYP2D6 受質，如 thioridazine，flecainide 和 propafenone [參閱警語及注意事項和藥物交互作用]。
- (2) 對正開始併用 mirabegron 和 digoxin 的病人，起初應處方最低劑量的 digoxin。監測血清 digoxin 濃度和漸進式調整 digoxin 劑量以得到理想臨床效果[參閱藥物交互作用]。
- (3) 給予單一劑量 25 mg warfarin 的消旋物（R-warfarin 和 S-warfarin 的混合物）。依此單一劑量試驗，mirabegron 對 warfarin 藥效學療效指標如 INR 和凝血酶原時間無影響。但是，mirabegron 對重覆劑量 warfarin 和對 warfarin 藥效學療效指標如 INR 和凝血酶原時間未充分研究[參閱藥物交互作用]。
- (4) 雖然與 solifenacin 或 tamsulosin 併用時，因不產生藥動學上的交互作用而無須調整劑量，但對使用抗膽鹼藥物治療膀胱過動症和膀胱出口阻塞的病人，因有尿滯留的風險，應謹慎給予 Betmiga [參閱警語及注意事項]。

非臨床毒理學

致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

在長期致癌性研究，大鼠和小鼠口服 mirabegron 兩年，雄性大鼠給予 0、12.5、25 或 50 mg/kg/day，而雌性大鼠與雄性和雌性小鼠都給予 0、25、50 或 100 mg/kg/day。與人類在 50 mg 劑量下之全身暴露量相比，當在大鼠全身暴露量（AUC）高於人類的 38 -45 倍和小鼠高於人類 21- 38 倍時，mirabegron 顯示無潛在致癌性。

致突變性

在 Ames 細菌回復突變分析試驗，mirabegron 沒有致突變性，在無細胞毒性的濃度下，未誘發人類周邊血液淋巴球細胞的染色體變異，和在大鼠微核分析試驗中沒有染色體斷裂。

生育力損害

在大鼠生育力試驗顯示，mirabegron 在非致死劑量下最高至 100 mg/kg/day 的研究中，無論對雄性或雌性生育力皆無影響。雌性大鼠 100 mg/kg 的全身暴露量（AUC），預估是人類女性 MRHD 的 22 倍和男性 MRHD 的 93 倍。

臨床研究

在 3 個為期 12 週的雙盲、隨機、安慰劑對照、平行的多中心臨床試驗，對有急迫性尿失禁、急尿和頻尿症狀之膀胱過動症病人評估 Betmiga（試驗 1、2 和 3）。納入標準為病人有膀胱過動症的症狀至少 3 個月，每天至少排尿 8 次，和 3 天期間至少 3 次急尿，有或無尿失禁。病人大多數是白人（94%）和女性（72%）平均年齡 59 歲（範圍 18-95 歲）。納入族群中包括未曾接受抗膽鹼藥物治療的膀胱過動症病人（48%）和曾接受抗膽鹼藥物治療的膀胱過動症病人（52%）。

在試驗 1 中，病人被隨機分配以安慰劑、Betmiga 50 mg、Betmiga 100 mg 或一個活性對照治療一天一次。在試驗 2 中，病人被隨機分配以安慰劑、Betmiga 50 mg 或 Betmiga 100 mg 治療一天一次。在試驗 3 中，病人被隨機分配以安慰劑、Betmiga 25 mg 或 Betmiga 50 mg 治療一天一次。

3 個試驗之共同主要療效指標，是依據 3 天的排尿日記評估(1)每 24 小時之平均尿失禁發生次數，從基礎值至治療結束（12 週）的變化和(2)每 24 小時平均排尿次數，從基礎值至治療結束（12 週）的變化。一個重要的次要療效指標是每次排尿的平均排尿量從基礎值至治療結束（12 週）的變化。

表 5 列出為試驗 1、2 和 3 之共同主要療效指標和每次排尿的平均排尿量的結果。

表 5：在試驗 1、2 和 3 中膀胱過動症病人之尿失禁發生次數、頻尿及每次排尿量之平均基礎值及從基礎值至治療第 12 週*之變化的平均值

參數	試驗 1		試驗 2		試驗 3		
	安慰劑	Betmiga 50 mg	安慰劑	Betmiga 50 mg	安慰劑	Betmiga 25 mg	Betmiga 50 mg
每 24 小時之尿失禁發生次數[†]							
n	291	293	325	312	262	254	257
基礎值(平均值)	2.67	2.83	3.03	2.77	2.43	2.65	2.51
從基礎值的變化(校正平均值 [‡])	-1.17	-1.57	-1.13	-1.47	-0.96	-1.36	-1.38
與安慰劑的差異(校正平均值 [‡])	--	-0.41	--	-0.34	--	-0.40	-0.42
95%信賴區間	--	(-0.72, -0.09)	--	(-0.66, -0.03)	--	(-0.74, -0.06)	(-0.76, -0.08)
p 值		0.003 [§]		0.026 [§]		0.005 [§]	0.001 [§]
每 24 小時之排尿次數							
n	480	473	433	425	415	410	426
基礎值(平均值)	11.71	11.65	11.51	11.80	11.48	11.68	11.66
從基礎值的變化(校正平均值 [‡])	-1.34	-1.93	-1.05	-1.66	-1.18	-1.65	-1.60
與安慰劑的差異(校正平均值 [‡])	--	-0.60	--	-0.61	--	-0.47	-0.42
95%信賴區間	--	(-0.90, -0.29)	--	(-0.98, -0.24)	--	(-0.82, -0.13)	(-0.76, -0.08)
p 值		<0.001 [§]		0.001 [§]		0.007 [§]	0.015 [§]
每次排尿量							
n	480	472	433	424	415	410	426
基礎值(平均值)	156.7	161.1	157.5	156.3	164.0	165.2	159.3
從基礎值的變化(校正平均值 [‡])	12.3	24.2	7.0	18.2	8.3	12.8	20.7
與安慰劑的差異(校正平均值 [‡])	--	11.9	--	11.1	--	4.6	12.4
95%信賴區間	--	(6.3, 17.4)	--	(4.4, 17.9)	--	(-1.6, 10.8)	(6.3, 18.6)
p 值		< 0.001 [§]		0.001 [§]		0.15	<0.001 [§]

* 第 12 週是治療期的最後 1 次觀察

† 每 24 小時的尿失禁次數，分析的族群限於在基礎值時至少有 1 次尿失禁的病人

‡ 以基礎值、性別及地理區域校正的最小平方平均值

§ p 值在 0.05 的水準，經多重校正後，統計上顯著優於安慰劑

Betmiga 25 mg 可在 8 週內有效治療膀胱過動症的症狀，而 Betmiga 50 mg 可在 4 週內有效治療膀胱過動症的症狀。在 12 週的治療期，可維持 Betmiga 25 mg 和 50 mg 的療效。

圖 3 至圖 8 顯示試驗 1，2 和 3 中之共同主要療效指標，每 24 小時尿失禁發生次數從基礎值隨時間的變化平均值和每 24 小時排尿次數從基礎值隨時間變化的平均值。

圖 3：每24小時尿失禁發生次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗1

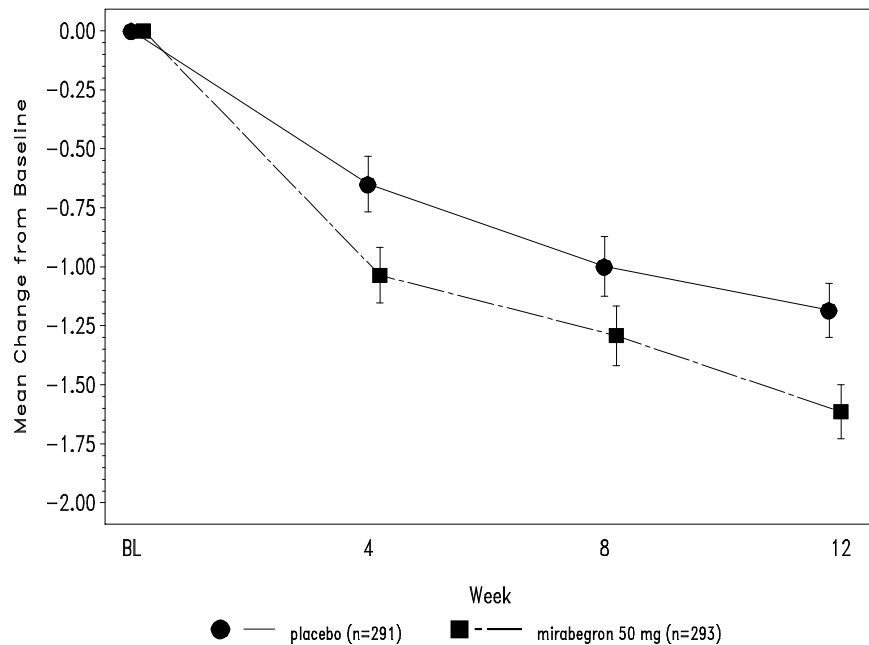


圖 4：每 24 小時排尿次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗 1

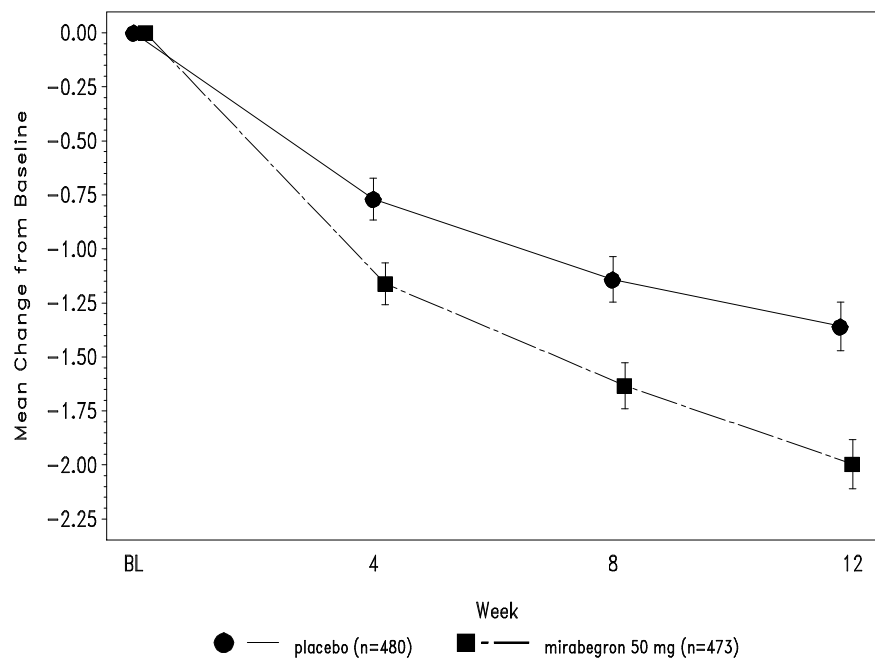


圖 5：每24小時尿失禁發生次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗2

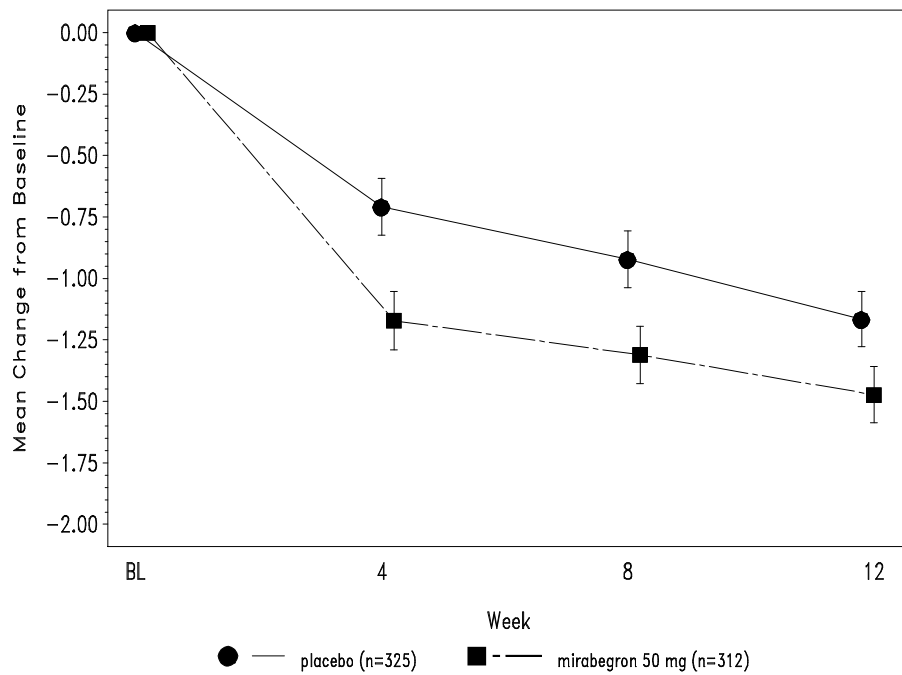


圖 6：每24小時平均排尿次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗2

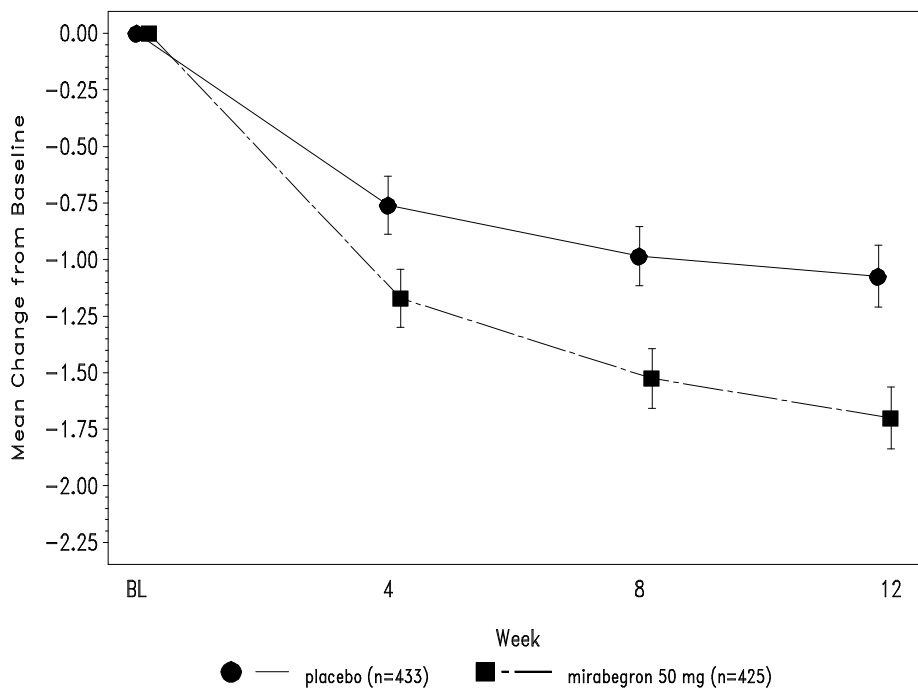


圖 7：每24小時尿失禁發生次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗3

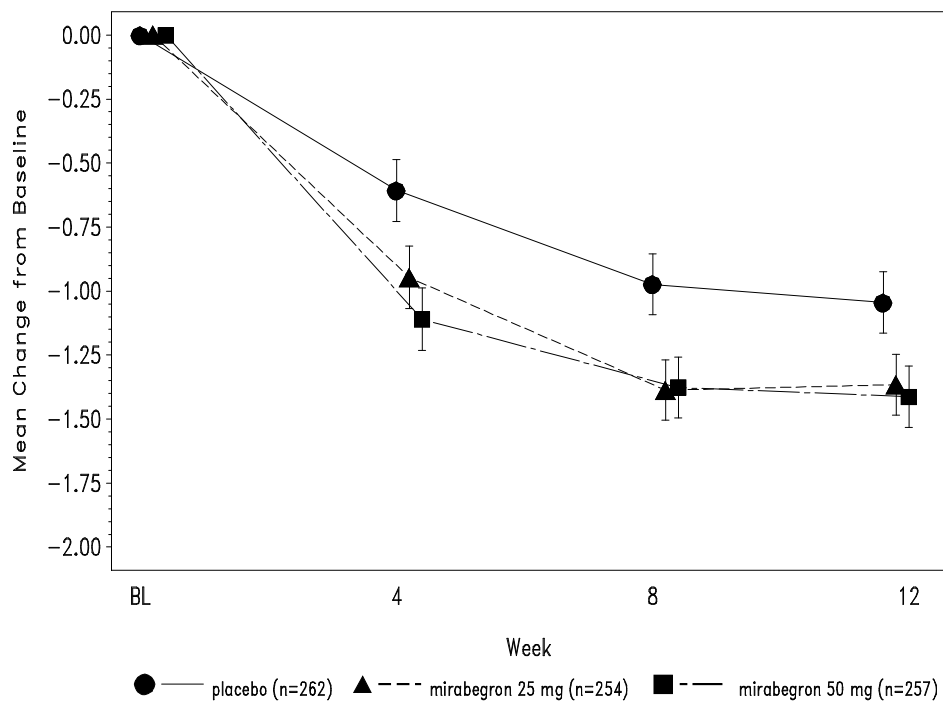
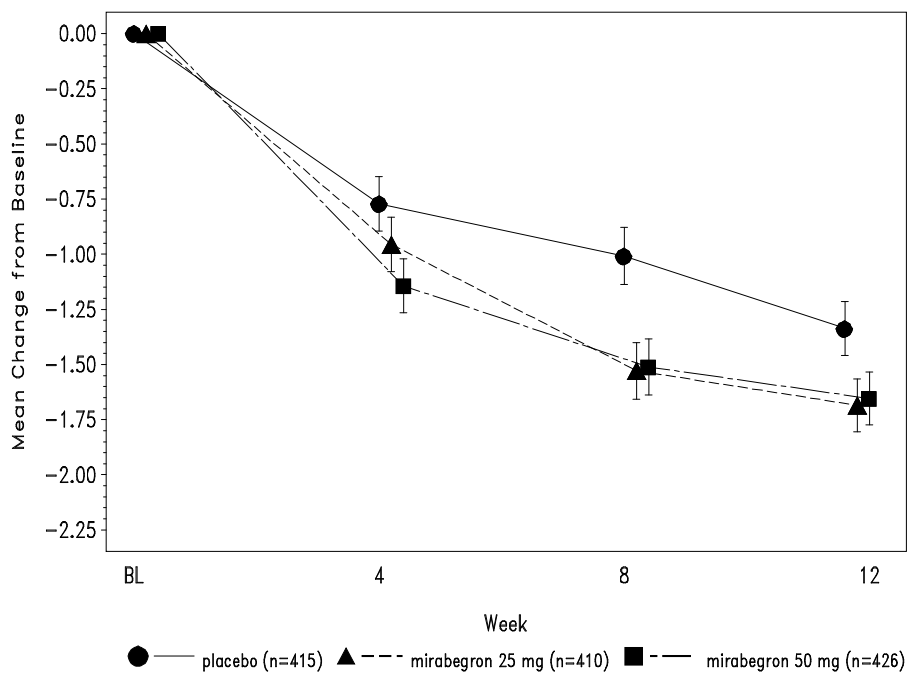


圖 8：每24小時排尿次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗3



儲存之特別注意事項

30°C 以下儲存

包裝

2~1000 錠鋁箔盒裝

製造廠

Avara Pharmaceutical Technologies, Inc.

3300 Marshall Avenue Norman, OK 73072, U.S.A.

包裝廠

Astellas Pharma Europe B.V.

Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Netherlands

藥商

台灣安斯泰來製藥股份有限公司

台北市民生東路三段10號5樓

BET-I1812-07