



適應症
治療伴有急尿、頻尿和/或急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。可根據患者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。

- 重度腎功能不全的患者（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]。
- 中度肝功能不全的患者（Child-Pugh Class B）[參閱特殊族群使用和臨床藥理學]。

不建議Betmiga使用於末期腎病的患者，或重度肝功能不全的患者（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“525”

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患者(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，特別是高血壓患者。Betmiga不建議使用於嚴重且未控制的高血壓患者（收縮壓≥180 mmHg和/或舒張壓≥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50 mg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，膀胱過動症患者在臨床試驗中，使用最大建議劑量50 mg時，收縮壓和舒張壓上升的平均值約比安慰劑組高0.5-1 mmHg。高血壓惡化在Betmiga組患者少有被通報。

膀胱出口阻塞和正在使用抗羥毒鹼(antimuscarinic)藥物治療膀胱過動症患者的尿滯留
在上市後的經驗，服用mirabegron的患者中，曾有報告指出，膀胱出口阻塞的患者和正在使用抗羥毒鹼藥物治療膀胱過動症的患者有發生尿滯留。在膀胱出口阻塞患者進行的對照臨床安全性試驗未證明服用Betmiga的患者其尿滯留增加；然而，對有臨床顯著膀胱出口阻塞的患者，應謹慎給予Betmiga。正在使用抗羥毒鹼藥物治療膀胱過動症的患者，給予Betmiga也應謹慎[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複劑量後。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/或處置以確保呼吸暢通[參閱不良反應]。

使用由CYP2D6代謝的藥物之患者
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
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。

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名膀胱過動症患者中評估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名患者接受Betmiga 25 mg，1375名患者接受Betmiga 50 mg，929名患者接受Betmiga 100 mg一天一次。在這些試驗中，大部分的患者是白人（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患者為期一年的隨機、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名患者中，分別接受Betmiga 50 mg一天一次（n=812名患者）或Betmiga 100 mg（n=820名患者）。在這些患者中，有731人在先前12週的試驗中接受Betmiga。在試驗4中，有1385名患者連續服用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、頭暈和心悸過速。

有超過1名以上的患者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，有≥ 1%的患者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 (%)
患者數	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
心悸過速	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，主要發生在有基礎高血壓的受試者。

於試驗1、2或3，以Betmiga治療的患者中，< 1%的患者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：外陰瘙癢、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、瘙癢、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週的患者，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患者) 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一天一次治療的患者中，> 2%患者被通報的不良反應發生率

	Betmiga 50 mg (%)	活性對照 (%)
患者數	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一天一次治療的患者中，被通報不良反應有導致停藥且超過2名患者，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名患者被通報，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的患者有2人（0.3%）的血清ALT/AST從基礎值增加大於10倍，這兩名患者繼續使用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患者，分別有0.1%、1.3%和0.5%被通報有腫痛的嚴重不良事件。2名使用Betmiga 100 mg治療的患者被通報的腫痛包括肺癌、惡性肺腫瘤和前列腺癌。

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）的患者出現史蒂文斯氏生強症候群，伴有血清ALT、AST和膽紅素增加的單一病例。

上市後經驗
因為這些自發性通報事件來自世界各地的上市後經驗，來自不確定人數的族群，因此難以可靠地確認這些事件的發生頻率和mirabegron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：
肩膊痠痛：噁心、便秘、腹瀉
神經系統障礙：頭暈、頭痛
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]、瘙癢。
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、sildenafil、tamulosin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，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%)。因此，對於開始併用mirabegron和digoxin的患者，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，以得到理想的臨床效果[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。懷孕期間僅在患者的潛在效益勝過對患者和胎兒的危險性時，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
根據動物資料，預測mirabegron增加不良發育結果的危險性超過基礎危險性的可能性是低的。在大鼠和兔子的暴露量分別大於或等於人體最大建議劑量（MRHD）的22和14倍時，所發現之可逆性不良發育包括在大鼠觀察到延遲骨化和波浪狀肋骨，在兔子觀察到胎兒體重減輕。在母體毒性暴露量時，觀察到大鼠和兔子的胎兒體重減輕，也有兔子胎兒死亡、主動脈擴張和心臟擴大的報告。

動物資料
在大鼠胚胎/胎兒發育毒性研究中，懷孕大鼠從著床至胎兒硬膜閉合（懷孕第7天至第17天）每日口服mirabegron 0、10、30或100或300 mg/kg的劑量。以AUC計算，母體全身暴露量約比孕婦使用MRHD 50 mg治療的暴露量大0、1、6、22或96倍。當大鼠暴露高於人體使用MRHD 50 mg之全身暴露量的6倍時，未觀察到胚胎/胎兒毒性。當全身暴露量等於或大於人體使用MRHD時全身暴露量的22倍，在胎兒觀察到延遲骨化和波浪狀肋骨的發生率增加。這些現象是可逆的。

在兔子胚胎/胎兒發育毒性研究中，懷孕兔子從著床至胎兒硬膜閉合（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，母體全身暴露量約比孕婦使用MRHD 50 mg治療的暴露量大0、1、14、或36倍。胚胎/胎兒的無不良效應劑量（NOAEL）與婦女使用MRHD的暴露量相似，在此物種被確立是根據在全身暴露量高於人體使用MRHD之全身暴露量的14倍時，所觀察到的胎兒體重減低。在較高劑量時，在全身暴露量高於人體使用MRHD之全身暴露量的36倍時，母體體重增加和食物消耗量減少，17隻懷孕兔子中有1隻死亡，胎兒死亡的發生率增加，並發現胎兒主動脈擴張和心臟擴大。

對懷孕大鼠從懷孕第7天至出生後20天給予0、10、30或100 mg/kg/天，評估mirabegron對過產期前後胎兒發育的影響。以AUC計算，母體全身暴露量約比孕婦使用MRHD治療的暴露量大0、1、6或22倍。在母體全身暴露量為人體MRHD的6倍時，幼鼠在子宮內暴露於mirabegron直到哺乳21天，沒有觀察到不良作用。但在暴露量是人體MRHD的22倍時，出生後第4天觀察到幼鼠存活率（存活率92.7%）比對照組（98.8%）略微減低，在統計上是顯著的，然而對出生後第21天的幼鼠存活率無影響。出生當天幼鼠的絕對體重不受影響。然而，在30 mg/kg的劑量（比在人體MRHD的全身暴露量高22倍），從出生後第4至7天幼鼠體重增加幅度減少了5-13%，但在哺乳期的其餘部分則並非如此。在暴露量高於人體MRHD 22倍時，子宮內和哺乳期暴露不影響後代行為或生育能力。

授乳婦
尚未知Betmiga是否排泄至人類乳汁中。大鼠乳汁中的mirabegron濃度為母體血漿濃度的兩倍。在哺乳幼鼠的肺、肝和腎中發現mirabegron。未進行研究評估Betmiga對人類乳汁生成、存在於人乳中，或其對乳兒的影響。因預測Betmiga會排泄至人乳中，又因對乳兒有嚴重不良反應的可能性，故應考量藥物對母親影響的重要性，決定是否停止授乳或停用藥物。

兒童
Betmiga對兒童患者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名患者中，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歲的患者和65歲以上患者之間安全性和有效性的整體差異。

腎功能不全
尚未在末期腎病患者（CL_{cr} < 15 mL/min或eGFR < 15 mL/min/1.73 m²，或需要血液透析的患者）中使用Betmiga，因此不建議使用於這些患者。

Betmiga於重度腎功能不全患者（CL_{cr} 15-29 mL/min或eGFR 15-29 mL/min/1.73 m²）之每日劑量不應超過25 mg。輕度或中度腎功能不全患者（CL_{cr} 30-89 mL/min或eGFR 30-89 mL/min/1.73 m²）無須調整劑量[參閱臨床藥理學]。

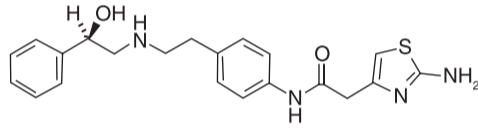
肝功能不全
尚未在有重度肝功能不全（Child-Pugh Class C）的患者中使用Betmiga，因此不建議使用於這些患者。

中度肝功能不全（Child-Pugh Class B）之患者的Betmiga每日劑量不應超過25 mg。輕度肝功能不全（Child-Pugh Class A）的患者無須調整劑量[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C₂₁H₂₄N₄O₃S，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持續性藥效錠，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fired 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
原動力學
在一項包括200名有下尿路症狀和膀胱出口阻塞男性患者的原動力學研究中，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患者，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
在一項包含352名健康受試者的研究，給予重覆劑量Betmiga一天50 mg、100 mg和200 mg共10天評估對QTc間期的影響，在最高建議劑量50 mg時仰臥之SBP/DBP增加的最大平均值約比安慰劑組大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。

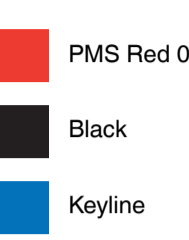
另一項研究在96名健康受試者評估年齡對給予重覆劑量Betmiga一天50 mg、100 mg、200 mg和300 mg共10天對藥物動力學的影響，SBP的增加也與劑量相關。伴隨Betmiga 50 mg、100 mg、200 mg和300 mg劑量之暴露量，SBP最大增加的平均值分別約為2.5、4.5、5.5和6.5 mmHg。

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患者與安慰劑比較，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%患者早晨的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%患者早晨的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_{0-∞}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_{0-∞}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。

151772
Betmiga
Tab
Taiwan
LFT 270 x 600 mm FD
LFT_131
Project 20051
Eq. to: N/A
28.04.2017
STUDIOKEIJZER 



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_d）約1670 L。Mirabegron與人類血漿蛋白結合（約71%），對白蛋白和α-1酸性糖蛋白中度親和力。Mirabegron分佈至紅血球。依體外試驗，¹⁴C-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，包括脫胺基作用、氧化作用、（直接）葡萄糖醛酸化、和酯水解。投與單一劑量¹⁴C-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_{0-∞}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，還有丁基醯胺酶，尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶，可能也有乙醇胺酶。

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 ¹⁴C-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

老年患者

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。

兒童患者

尚未在兒童患者中評估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患者中（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%。尚未在末期腎病患者（CL_{cr} < 15 mL/min或eGFR < 15 mL/min/1.73 m²或需要血液透析的患者）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%。尚未在重度肝功能不全（Child-Pugh Class C）的患者中研究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、丁基醯胺酶、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。磺胺嘧啶降血糖藥glibenclamide（CYP3A4受質）、glucuronide（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CYP3A4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CYP3A4。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持續性藥效錠。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之天，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%。

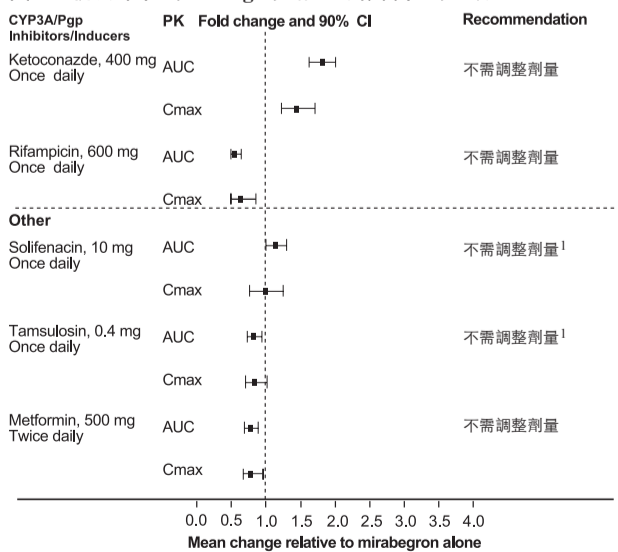
因mirabegron為CYP2D6的中度抑制劑，mirabegron使metoprolol和desipramine的全身暴露量增加：

- 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]。

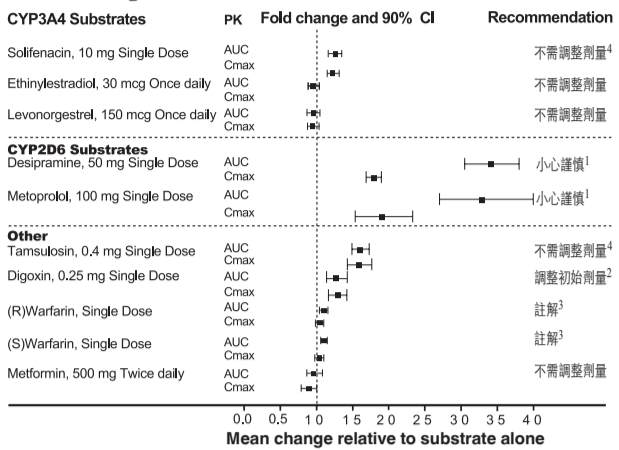
圖1和2顯示相關藥物交互作用對藥物動力學參數的影響程度和劑量調整的建議：

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患者和有臨床顯著的膀胱出口阻塞的患者，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



- 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]。
- 對正開始併用mirabegron和digoxin的患者，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]。
- 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]。
- 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患者，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，未誘發人類周邊血淋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，對有急性尿失禁、急尿和頻尿症狀之膀胱過動症患者評估Betmiga（試驗1、2和3）。納入標準為患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，或有無尿失禁。患者大多數是白人（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患者（48%）和曾接受抗膽鹼藥物治療的膀胱過動症患者（52%）。

在試驗1中，患者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，患者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，患者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(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 3：在試驗1、2和3中病患之尿失禁發生次數、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

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 50 mg
每24小時之尿失禁發生次數 [△]						
n	291	293	325	312	262	254
基礎值 [平均值]	2.67	2.83	3.03	2.77	2.43	2.65
從基礎值的變化 (校正平均值)	-1.17	-1.57	-1.13	-1.47	-0.96	-1.38
與安慰劑的差異 (校正平均值)	--	-0.41	--	-0.34	--	-0.40
9.5 % 信賴區間	--	(-0.72, -0.09)	--	(-0.66, -0.03)	--	(-0.74, -0.06)
p值		0.003#		0.026#		0.005#
每24小時之排尿次數						
n	480	473	433	425	415	410
基礎值 [平均值]	11.71	11.65	11.51	11.80	11.48	11.68
從基礎值的變化 (校正平均值)	-1.34	-1.93	-1.05	-1.66	-1.18	-1.65
與安慰劑的差異 (校正平均值)	--	-0.60	--	-0.61	--	-0.47
9.5 % 信賴區間	--	(-0.90, -0.29)	--	(-0.98, -0.24)	--	(-0.82, -0.13)
p值		<0.001#		0.001#		0.007#
每次排尿量						
n	480	472	433	424	415	410
基礎值 [平均值]	156.7	161.1	157.5	156.3	164.0	165.2
從基礎值的變化 (校正平均值)	12.3	24.2	7.0	18.2	8.3	12.8
與安慰劑的差異 (校正平均值)	--	11.9	--	11.1	--	4.6
9.5 % 信賴區間	--	(6.3, 17.4)	--	(4.4, 17.9)	--	(-1.6, 10.8)
p值		<0.001#		0.001#		0.15

‡ 第12週是治療期的最後1次觀察
† 以基礎值、性別及地理區域校正的最小平方平均值
△ 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一次尿失禁的患者
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周內有效治療膀胱過動症的症狀，而Betmiga 50 mg可在4周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

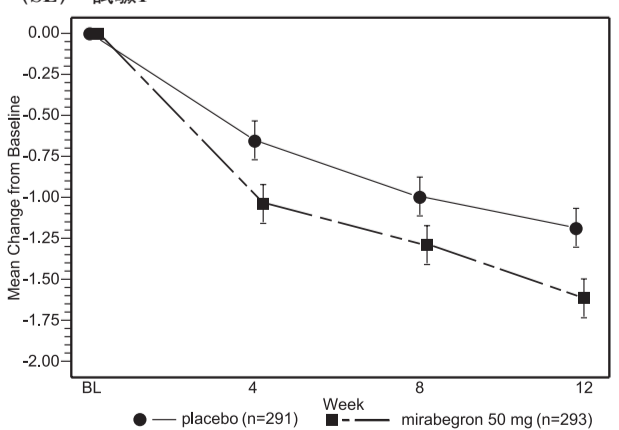


圖 4：每24小時排尿次數從基礎值變化的平均值（SE）- 試驗1

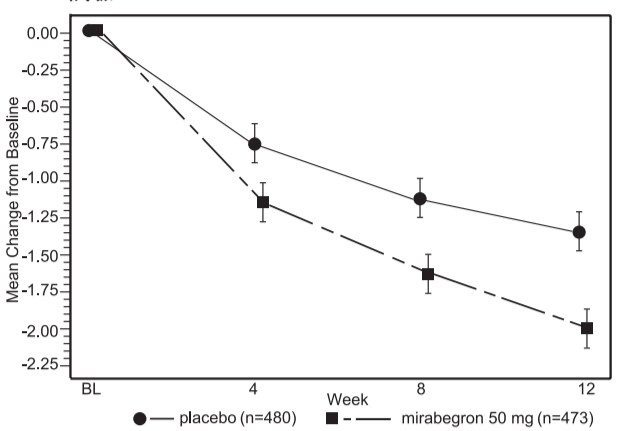


圖 5：每24小時尿失禁發生次數從基礎值變化的平均值（SE）- 試驗2

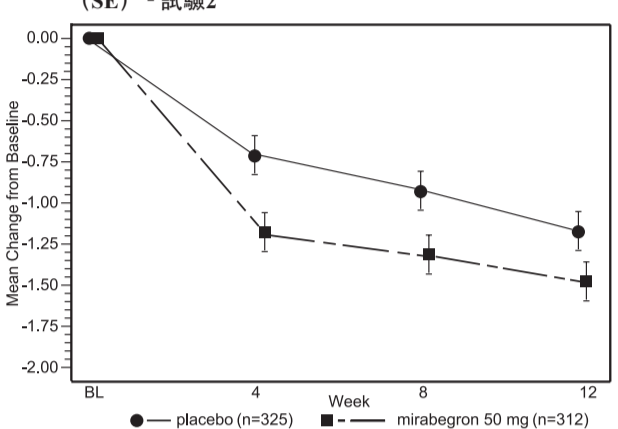


圖 6：每24小時平均排尿次數從基礎值變化的平均值（SE）- 試驗2

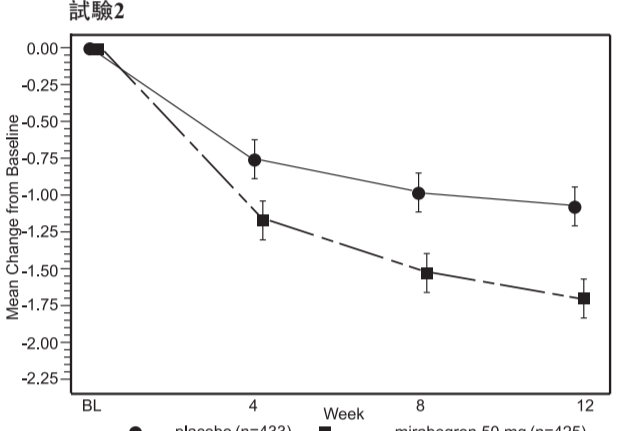


圖 7：每24小時尿失禁發生次數從基礎值變化的平均值（SE）- 試驗3

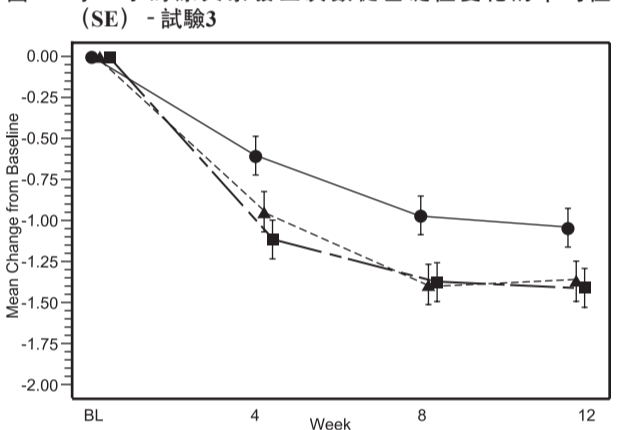
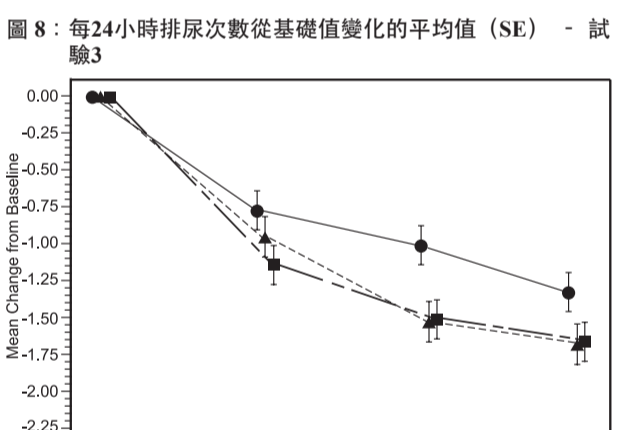


圖 8：每24小時排尿次數從基礎值變化的平均值（SE）- 試驗3



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