

貝坦利持續性藥效錠50毫克

Betmiga Prolonged-release Tablets 50mg

衛部藥輸字 第 026216 號

須由醫師處方使用

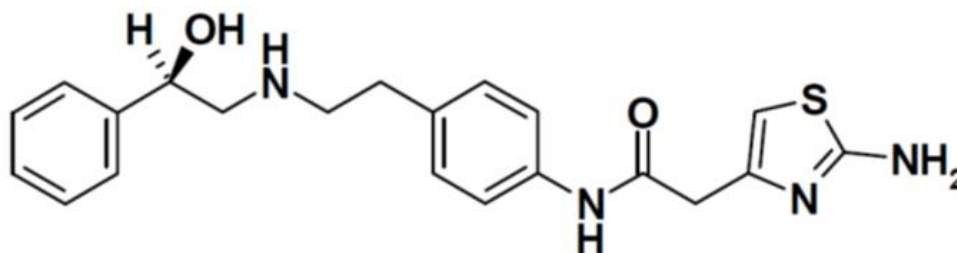
版本日期 2026-04-08

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Betmiga持續性藥效錠，口服給藥，每一錠含有mirabegron 25 mg或50 mg

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C₂₁H₂₄N₄O₂S，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。

1.2 賦形劑

polyethylene oxide, polyethylene glycol, hydroxypropyl cellulose, butylated hydroxytoluene, magnesium stearate, hypromellose, yellow ferric oxide和red ferric oxide (只有25 mg錠)。

1.3 劑型

持續性藥效錠

1.4 藥品外觀

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”

2 適應症

單一治療

治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。

與蕁毒鹼性拮抗劑併用

與蕈毒鹼性拮抗劑solifenacin succinate併用可用於治療伴有急尿、頻尿和/或急迫性尿失禁症狀的膀胱過動症。

3 用法及用量

3.1 用法用量

單一治療

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。[參閱臨床試驗資料]

Betmiga應以水整粒吞服，不可嚼碎、切割或壓碎。

與蕈毒鹼性拮抗劑Solifenacin Succinate併用

併用治療的建議起始劑量為Betmiga 25 mg一天一次和solifenacin succinate 5 mg一天一次。在4至8週後，可根據病人之療效和耐受性將Betmiga劑量增至50 mg一天一次 [參閱臨床試驗資料]。

Betmiga和solifenacin succinate可隨餐或空腹服用。

3.3 特殊族群用法用量

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 m^2) [參閱特殊族群注意事項和藥理特性]。
- 中度肝功能不全的病人 (Child-Pugh Class B) [參閱特殊族群注意事項和藥理特性]。

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)，[參閱特殊族群注意事項和藥理特性]。

4 禁忌

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[參閱副作用/不良反應]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/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

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[參閱藥理特性]。

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[參閱副作用/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 [參閱交互作用和藥理特性]。

6 特殊族群注意事項

6.1 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。

6.2 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¹⁴C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。

6.4 小兒

Betmiga對兒童病人的安全性和有效性尚未確立。

6.5 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[參閱藥理特性]。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。

6.6 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[參閱藥理特性]。

6.7 腎功能不全

尚未在末期腎病病人 ($CL_{Cr} < 15 \text{ mL/min}$ 或 $eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, 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 ($CL_{Cr} 15\text{-}29 \text{ mL/min}$ 或 $eGFR 15\text{-}29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 之每日劑量不應超過25 mg。輕度或中度腎功能不全病人 ($CL_{Cr} 30\text{-}89 \text{ mL/min}$ 或 $eGFR 30\text{-}89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 無須調整劑量[參閱藥理特性]。

6.8 其他族群

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%。

7 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 succinate、tamsulosin和口服避孕藥) [參閱藥理特性]。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藥理特性]。

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[參閱藥理特性]。

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[參閱藥理特性]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/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)

8.2 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[參閱臨床試驗資料]。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、頭暈和心悸過速。

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≥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≥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[參閱藥理特性]

視覺障礙：青光眼[參閱藥理特性]

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 (%)	Solifenac in succinate 5 mg (%)	Betmiga 25 mg + Solifenac in succinate 5 mg (%)	Betmiga 50 mg + Solifenac in 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。

8.3 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[參閱警語及注意事項]、搔癢。

泌尿：尿滯留[參閱警語及注意事項]。

9 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。

10 藥理特性

10.1 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。

10.2 藥效藥理特性

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。一項為期12週、雙盲、安慰劑對照的安全性和療效試驗（試驗6）裡，在接受Betmiga 25 mg或50 mg一天一次併用solifenacin succinate 5 mg的膀胱過動症病人中，相較於安慰劑、Betmiga或solifenacin succinate單一治療，藉由24小時動態血壓監測（ABPM）評估的24小時平均SBP/DBP無明顯差異。與安慰劑相比，併用治療在24小時平均SBP/DBP觀察到了相似的類別變化頻率。

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。

10.3 臨床前安全性資料

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MRHD的38-45倍和小鼠高於MRHD的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。

11 藥物動力學特性

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_{tau}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 $_{tau}$ 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[參閱特殊族群注意事項]。

兒童病人

尚未在兒童病人中評估mirabegron的藥物動力學[參閱特殊族群注意事項]。

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：

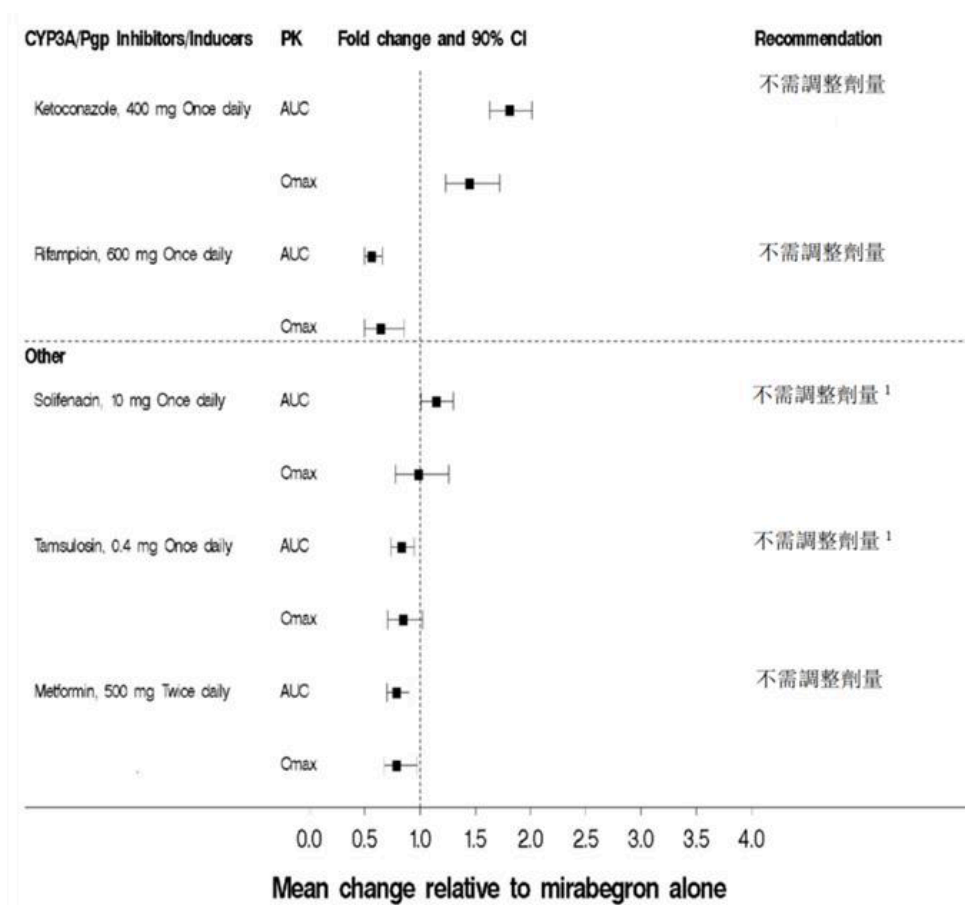
- 給予12名健康男性受試者重覆劑量的160 mg mirabegron IR錠一天一次共5天，並在mirabegron之前和同時給予單一劑量100 mg metoprolol錠後，mirabegron使metoprolol的 C_{max} 增加90%，AUC增加229%。
- 給予28例男性和女性健康受試者重覆劑量100 mg mirabegron 一天一次共18天，並在mirabegron之前和同時給予單一劑量desipramine 50 mg，mirabegron使desipramine的 C_{max} 增加79%和AUC增加241%。

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交互作用]。

在多次同時給予mirabegron和solifenacin succinate劑量後，研究同時服用digoxin和tamsulosin對藥物動力學的影響。同時給予0.25 mg digoxin與5 mg solifenacin succinate和50 mg mirabegron之組合，使digoxin的 AUC_{tau} 和 C_{max} 分別增加約10%和14%。而同時投予0.4 mg tamsulosin和5 mg solifenacin succinate及50 mg mirabegron之組合，使tamsulosin的 AUC_{tau} 和 C_{max} 分別增加47.5%和54.3%。觀察到的tamsulosin藥物動力學變化與細胞色素P450抑制一致，如單獨與mirabegron同時給藥所顯示的。

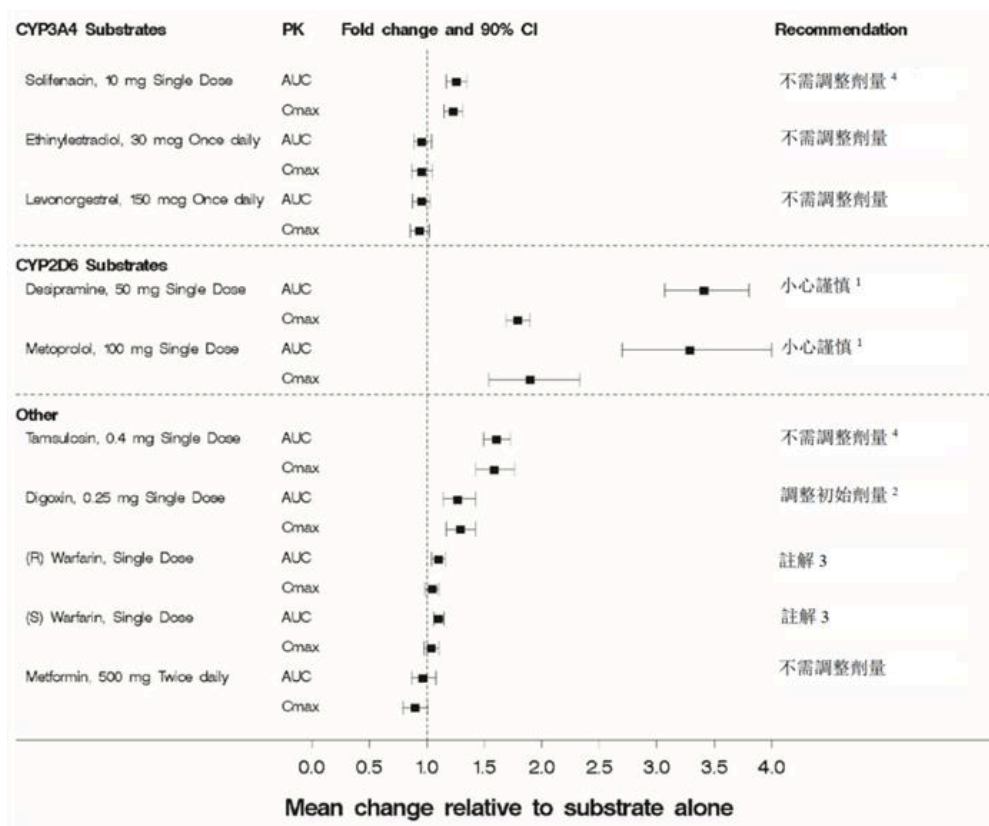
圖1和2顯示相關藥物交互作用對藥物動力學參數的影響程度和劑量調整的建議：

圖1：併用藥物對Betmiga暴露量的影響和劑量調整



(1) 雖然與solifenacin succinate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，但對使用蕈毒鹼性拮抗劑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[參閱交互作用]。當digoxin與mirabegron和solifenacin succinate同時給藥時，應遵循相同的digoxin劑量調整方法。

(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[參閱交互作用]。

(4) 雖然與solifenacin succinate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，但對使用蕁毒鹼性拮抗劑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]。

由於缺乏相關的藥物動力學交互作用，與mirabegron和solifenacin succinate併用時，並無tamsulosin劑量調整建議。

12 臨床試驗資料

單一治療

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8次排尿，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蕈毒鹼性拮抗劑治療的膀胱過動症病人 (48%) 和曾接受蕈毒鹼性拮抗劑治療的膀胱過動症病人 (52%) 。

在試驗1 (NCT00689104)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 (NCT00662909)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 (NCT00912964)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為依據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，以及 (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為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^a							
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 (校正後平均值 ^b)	-1.17	-1.57	-1.13	-1.47	-0.96	-1.36	-1.38
與安慰劑的差異 (校正後平均值 ^b)	--	-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 ^c	--	0.026 ^c	--	0.005 ^c	0.001 ^c
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 (校正後平均值 ^b)	-1.34	-1.93	-1.05	-1.66	-1.18	-1.65	-1.60
與安慰劑的差異 (校正後平均值 ^b)	--	-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 ^c	--	0.001 ^c	--	0.007 ^c	0.015 ^c
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 (校正後平均值 ^b)	12.3	24.2	7.0	18.2	8.3	12.8	20.7
與安慰劑的差異 (校正後平均值 ^b)	--	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 ^c	--	0.001 ^c	--	0.15	<0.001 ^c

* 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後的最小平方平均值

§ 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，即每24小時尿失禁發生次數從基礎值隨時間的變化平均值，以及每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

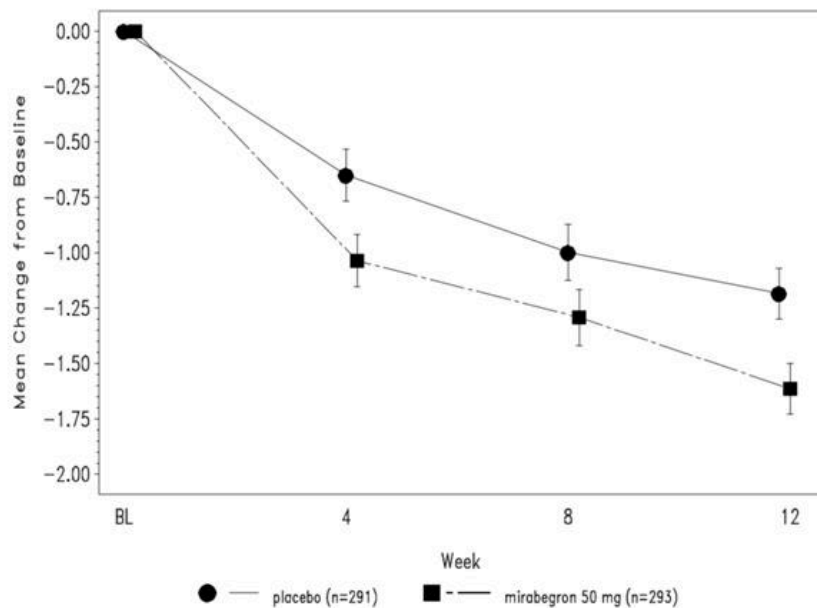


圖 4：每 24 小時排尿次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗 1

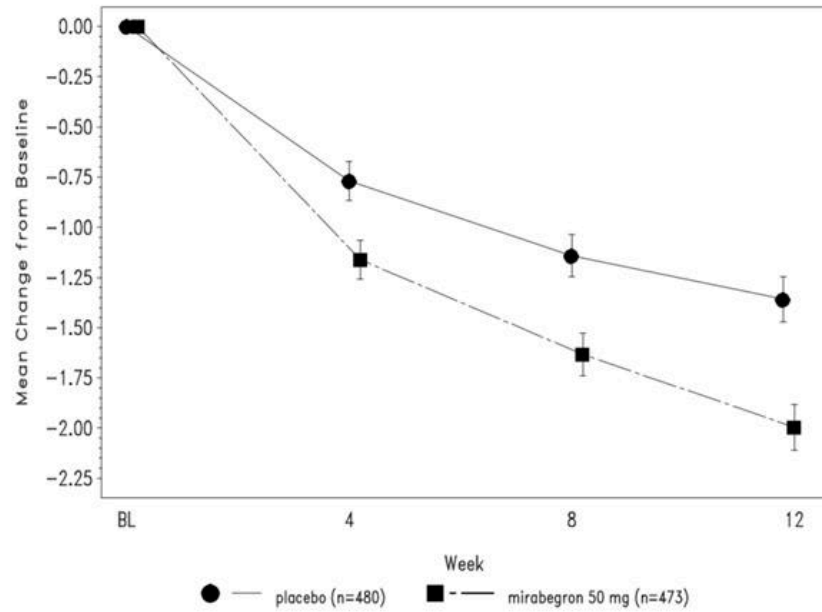


圖 5：每24小時尿失禁發生次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗2

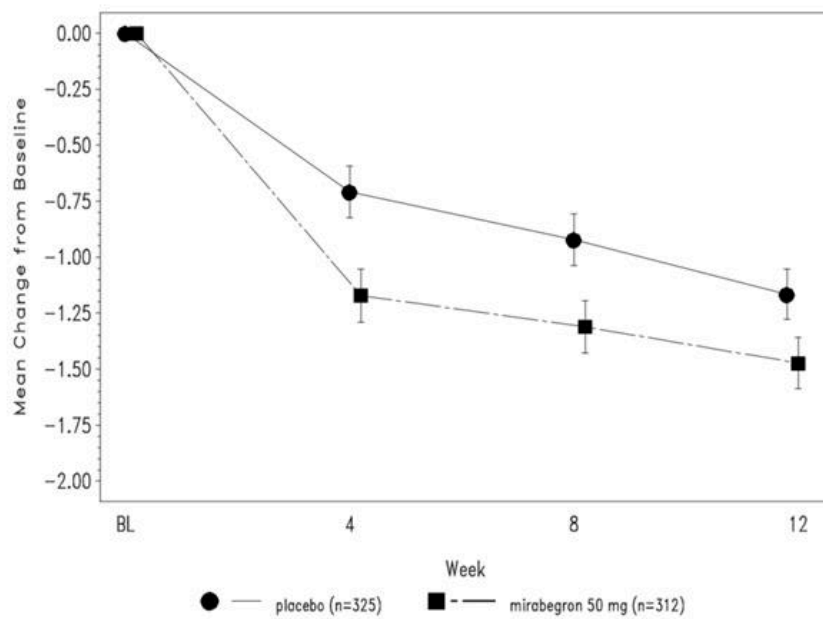


圖6：每24小時平均排尿次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗2

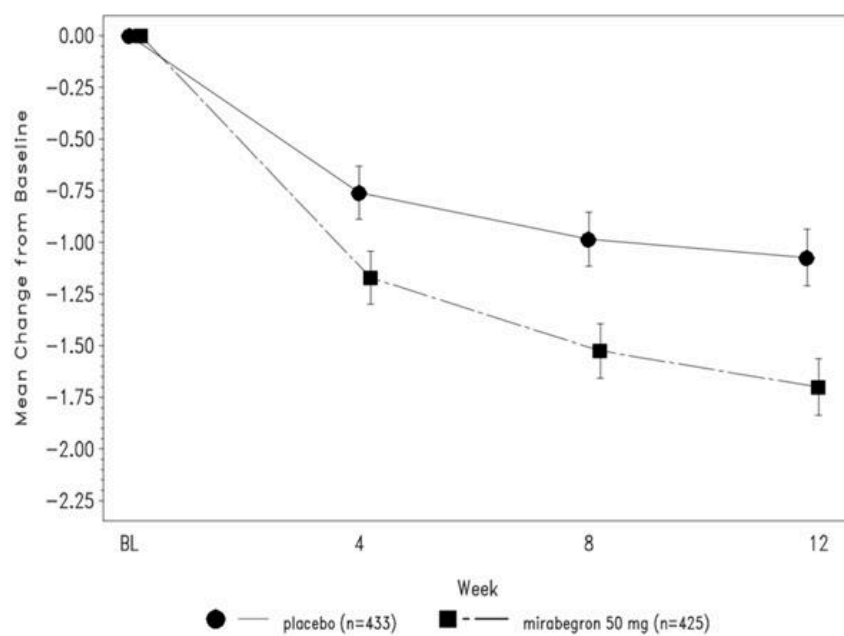


圖7：每24小時尿失禁發生次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗3

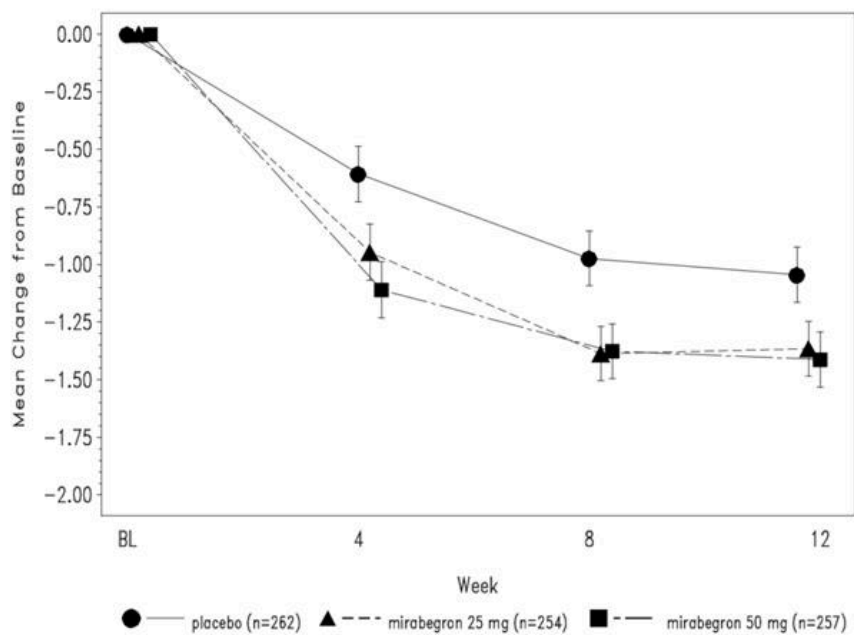
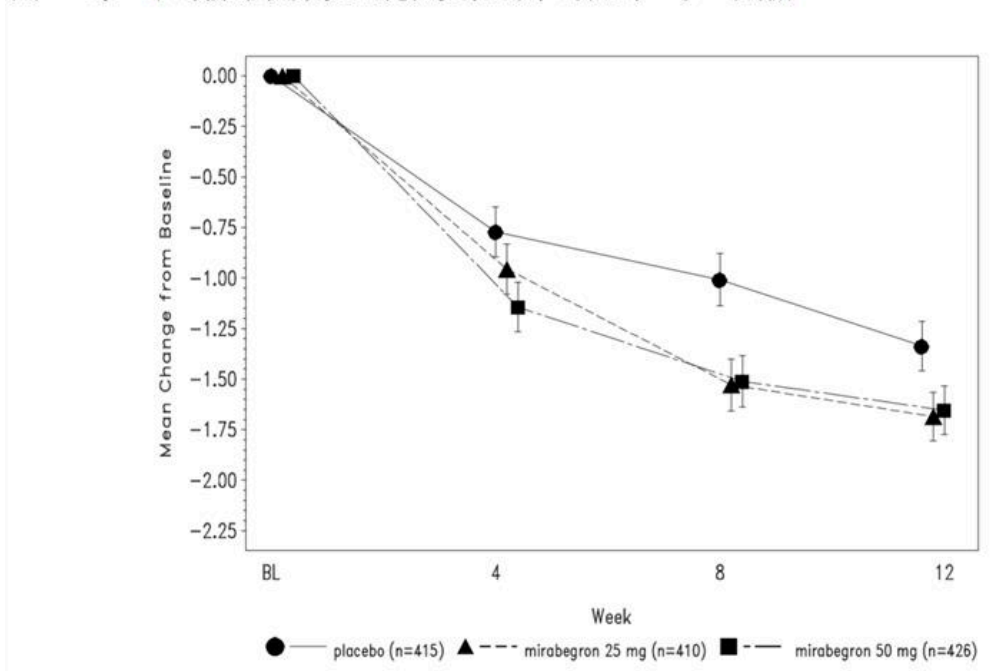


圖8：每24小時排尿次數從基礎值變化的平均值（SE） - 試驗3



併用治療

併用Betmiga與Solifenacin Succinate

在一項為期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進行Betmiga和solifenacin succinate併用的評估（試驗6）。納入標準為病人有膀胱過動症的症狀至少3個月，在7天期間平均每天至少8次排尿和至少1次急尿，以及至少3次尿失禁。病人大多數是白人（80%）和女性（77%），平均年齡57歲（範圍18-86歲）。納入群體中包括未曾接受藥物治療的膀胱過動症病人（54%）和以前曾接受藥物治療的膀胱過動症病人（46%）。

在試驗6（NCT01972841）中，病人被隨機分配以安慰劑、solifenacin succinate 5 mg、Betmiga 25 mg、Betmiga 50 mg、solifenacin succinate 5 mg加Betmiga 25 mg、或solifenacin succinate 5 mg加Betmiga 50 mg治療，一天一次。

試驗6之共同主要療效指標為依據7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，以及(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為：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6列出試驗6總體病人群體之共同主要療效指標和每次排尿的平均排尿量的結果。

表6：在試驗6中，膀胱過動症總體病人群體之尿失禁發生次數、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	安慰劑	Betmiga 25 mg	Betmiga 50 mg	Solifenacin succinate 5 mg	Betmiga 25 mg + Solifenacin	Betmiga 50 mg + Solifenacin
				n	n	n

					succinate 5 mg	succinate 5 mg
每24小時之尿失禁發生次數						
n	412	409	406	413	823	816
基礎值(平均值)	3.40	3.42	3.16	3.59	3.21	3.15
從基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-1.34	-1.70	-1.76	-1.79	-2.04	-1.98
與Solifenacin succinate的差異(校正後平均值 [†])	--	--	--	--	-0.25	-0.20
95%信賴區間	--	--	--	--	(-0.49, -0.01)	(-0.44, 0.04)
與Betmiga的差異(在相同的Betmiga劑量下，校正後平均值 [†])	--	--	--	--	-0.34	-0.23
95%信賴區間	--	--	--	--	(-0.58, -0.10)	(-0.47, 0.01)
每24小時之排尿次數						
n	412	409	406	413	823	816
基礎值(平均值)	10.97	10.81	11.19	10.74	10.72	10.72
從基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-1.64	-2.00	-2.03	-2.20	-2.49	-2.59
與Solifenacin succinate	--	--	--	--	-0.29	-0.39

的差異(校正後平均值 [†])						
95%信賴區間	--	--	--	--	(-0.57, -0.01)	(-0.67, -0.11)
與Betmiga的差異(在相同的Betmiga劑量下，校正後平均值 [†])	--	--	--	--	-0.48	-0.56
95%信賴區間	--	--	--	--	(-0.76, -0.21)	(-0.84, -0.28)
每次排尿量(mL)						
n	413	407	408	411	821	821
基礎值(平均值)	157.82	152.46	155.35	151.86	159.19	153.83
從基礎值的變化(校正後平均值 [†])	8.44	13.32	21.99	30.99	34.84	39.73
與Solifenacin succinate的差異(校正後平均值 [†])	--	--	--	--	3.85	8.75
95%信賴區間	--	--	--	--	(-2.29, 10.00)	(2.61, 14.89)
與Betmiga的差異(在相同的Betmiga劑量下，校正後平均值 [†])	--	--	--	--	21.52	17.74

95%信賴區間	--	--	--	--	(15.35, 27.68)	(11.58, 23.90)
---------	----	----	----	----	----------------	----------------

ANCOVA：共變數分析

* 第12週是治療期的最後1次觀察

† 使用ANCOVA模型以基礎值、性別、年齡組（<65歲，≥65歲）、先前的OAB藥物（是、否）和地理區域校正後的最小平方平均值。

圖9和圖10顯示試驗6中之共同主要療效指標，即每24小時尿失禁發生次數從基礎值(BL)隨時間的變化平均值，以及每24小時排尿次數從基礎值隨時間的變化平均值。

圖 9：每次就診每 24 小時尿失禁發生次數(FAS)從基礎值變化的平均值 (±SE) - 試驗 6

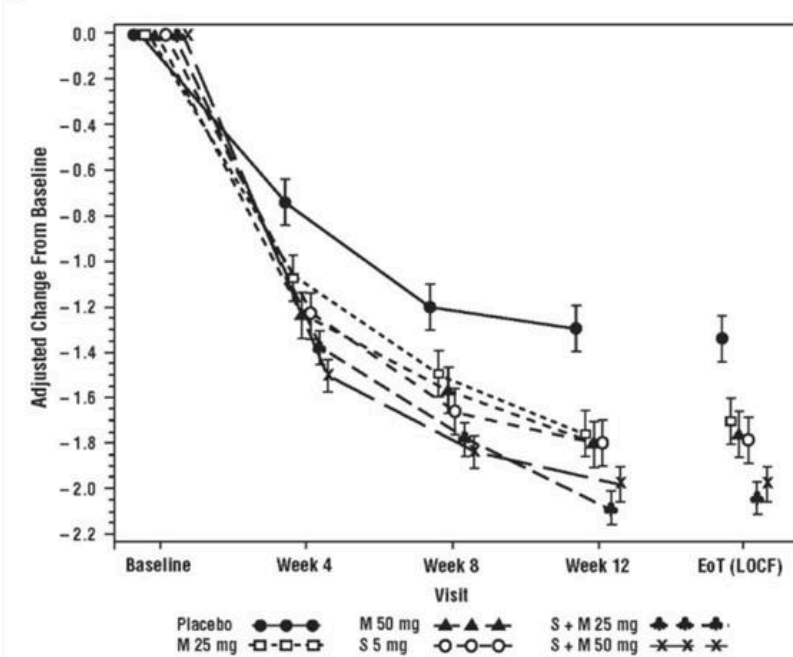
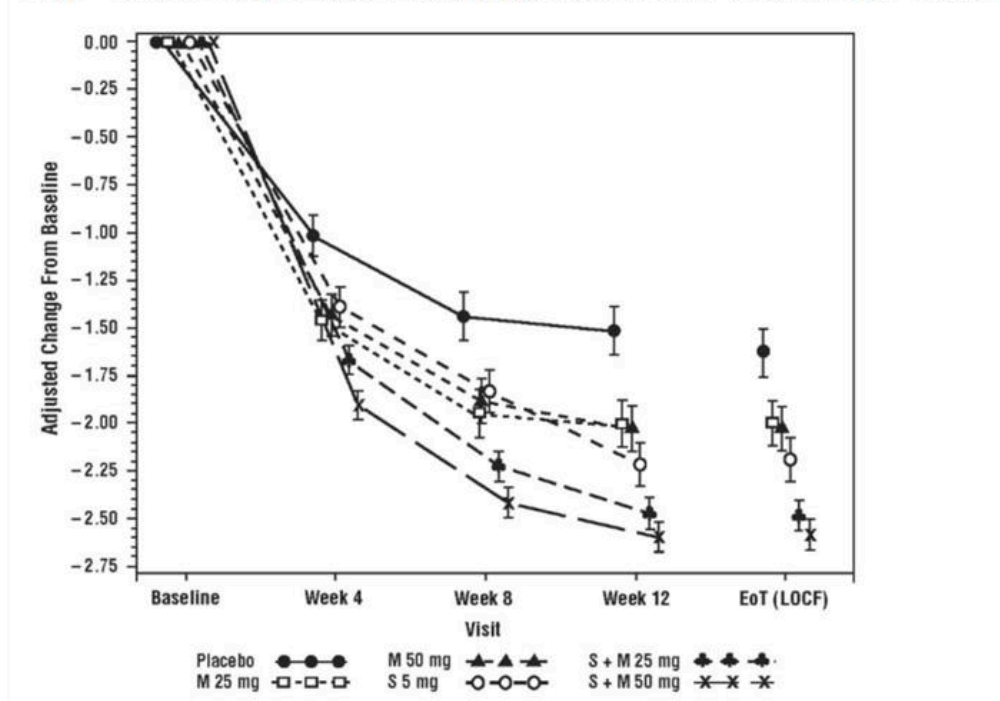


圖 10：每次就診每 24 小時排尿次數(FAS)從基礎值變化的平均值 (±SE) - 試驗 6



Betmiga作為Solifenacin Succinate的附加療法

在一項為期12週的雙盲、隨機、活性藥物對照的多中心臨床試驗中，對接受solifenacin succinate 4週且需要進一步緩解膀胱過動症症狀之膀胱過動症病人評估了在solifenacin succinate附加Betmiga治療的影響（試驗7）。納入標準為病人在接受5mg solifenacin succinate治療4週後，至少3個月內持續出現膀胱過動症的症狀（急迫性尿失禁、急尿和頻尿），且在治療後3天期間內至少有1次尿失禁。病人大多為白人（94%）和女性（83%），平均年齡57歲（範圍18-89歲）。病人被隨機分配以solifenacin succinate 5 mg、solifenacin succinate 10 mg 或solifenacin succinate 5 mg加Betmiga 25 mg治療，一天一次。4週後，併用治療組的所有病人劑量均從Betmiga 25 mg增至50 mg。

試驗7（NCT01908829）的主要療效指標為每24小時之平均尿失禁發生次數，從基礎值至治療結束的變化。兩個重要的次要療效指標為每24小時平均排尿次數，從基礎值至治療結束（12週）的變化，以及每次排尿的平均排尿量，從基礎值至治療結束的變化。表7列出試驗7中主要療效指標和其他療效指標的結果。

表7：在試驗7中，膀胱過動症病人之尿失禁發生次數、頻尿及每次排尿量從基礎值至治療第12週*之變化的平均值

參數	Solifenacin succinate 5 mg	Betmiga 25 mg/50 mg + Solifenacin succinate 5 mg
每24小時之尿失禁發生次數		

n	704	706
基礎值(平均值)	3.15	3.24
從基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-1.53	-1.80
(Betmiga + Solifenacin succinate)與Solifenacin succinate的差異(校正後平均值 [†])	-0.26	--
95%信賴區間	(-0.47, -0.05)	
每24小時之排尿次數		
n	704	706
基礎值(平均值)	8.90	9.13
從基礎值的變化(校正後平均值 [†])	-1.14	-1.59
(Betmiga + Solifenacin succinate)與Solifenacin succinate的差異(校正後平均值 [†])	-0.45 (0.12)	--
95%信賴區間	(-0.67, -0.22)	
每次排尿量(mL)		
n	682	680
基礎值(平均值)	170.92	172.93
從基礎值的變化(校正後平均值 [†])	16.52	28.05
(Betmiga + Solifenacin succinate)與Solifenacin succinate的差異(校正後平均值 [†])	11.52	--
95%信賴區間	(6.06, 16.99)	

ANCOVA：共變數分析

* 第12週是治療期的最後1次觀察

† 使用ANCOVA模型以基礎值、性別、年齡組（<65歲，≥65歲）、地理區域和4週尿失禁減少組校正後的最小平方平均值

[‡] 校正後平均值的差異是通過根據上述ANCOVA模型從Betmiga + Solifenacin succinate組的校正後平均值減去solifenacin succinate單一治療組的校正後平均值來計算的。

長期併用Betmiga和Solifenacin Succinate

在一項為期52週的雙盲、隨機、活性藥物對照、平行的多中心臨床試驗（試驗8，NCT02045862）中，對膀胱過動症病人評估了併用Betmiga 50 mg和solifenacin succinate 5 mg的長期療效。這項試驗的主要目的是評估長期併用治療的安全性和耐受性，療效評估則是該研究的次要目標。納入標準為已完成試驗6或試驗7的病人或新病人。所有病人須有膀胱過動症症狀至少3個月，在7天期間平均每天至少8次排尿和至少1次急尿，以及至少3次尿失禁。病人被隨機分配以solifenacin succinate 5 mg、Betmiga 50 mg或solifenacin succinate 5 mg加Betmiga 50 mg治療，一天一次。

主要療效變量是每24小時之平均尿失禁發生次數，從基礎值至治療結束的變化，以及每24小時平均排尿次數，從基礎值至治療結束的變化。與Betmiga 50 mg和solifenacin succinate 5 mg相比，Betmiga和solifenacin succinate的併用治療在兩個療效指標均顯示自基礎值有統計上顯著的更大改善。與Betmiga 50 mg和solifenacin succinate 5 mg相比，併用solifenacin succinate 5 mg和Betmiga 50mg後觀察到，自基礎值的改善在3個月時顯示，並在1年的治療期內一直保持。同樣的，對於次要療效變量，每次排尿的平均排尿量從基礎值至治療結束的變化(MVV)，與Betmiga 50 mg組和solifenacin succinate 5 mg組相比，併用治療的MVV增加於統計上顯著更大。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2~1000錠鋁箔盒裝

13.2 效期

效期標示於外盒

13.3 儲存條件

30°C以下儲存

15 其他

貝坦利[®]持續性藥效錠25毫克 / Betmiga Prolonged-release Tablets 25 mg / 衛部藥輸字第026217號

貝坦利[®]持續性藥效錠50毫克 / Betmiga Prolonged-release Tablets 50 mg / 衛部藥輸字第026216號

BET-I2510-10

製造廠

製造廠：Avara Pharmaceutical
Technologies, Inc.

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

包裝廠： Delpharm Meppel B.V. Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, Netherlands

藥商

台灣安斯泰來製藥股份有限公司 台北市中山區民生東路三段 10 號 5 樓