

Betmiga® 25 mg

Betmiga® 50 mg

1. ชื่อผลิตภัณฑ์

Betmiga 25 mg

Betmiga 50 mg

2. สูตรยา

Betmiga 25 mg :

ยา 1 เม็ดชนิดออกฤทธิ์นาน ประกอบด้วย mirabegron 25 มิลลิกรัม

Betmiga 50 mg :

ยา 1 เม็ดชนิดออกฤทธิ์นาน ประกอบด้วย mirabegron 50 มิลลิกรัม

รายละเอียดส่วนประกอบอื่นทั้งหมด แสดงในหัวข้อ 6.1

3. ลักษณะยา

ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์นาน

Betmiga 25 mg :

ยาเม็ดรูปรีปลายมน ด้านหนึ่งมีตัวเลข “325” และสัญลักษณ์บริษัท เคลือบฟิล์มสีน้ำตาล

Betmiga 50 mg :

ยาเม็ดรูปรีปลายมน ด้านหนึ่งมีตัวเลข “355” และสัญลักษณ์บริษัท เคลือบฟิล์มสีเหลือง

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้

สำหรับการรักษาตามอาการในภาวะที่ปวดปัสสาวะและไม่สามารถกลั้นปัสสาวะได้ (urgency) มีความถี่การถ่ายปัสสาวะเพิ่มขึ้น และ/หรือ ปัสสาวะราดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urgency incontinence) ซึ่งอาจพบได้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติ (overactive bladder (OAB) syndrome)

4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

ขนาดยา

ผู้ใหญ่ (รวมผู้ป่วยสูงอายุ)

ขนาดยาที่แนะนำคือ 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารได้

ผู้ป่วยที่ควรระวังการใช้ยาเป็นพิเศษ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตและตับบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาการใช้ยา Betmiga ในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย (GFR < 15 มล./นาที/1.73 ม² หรือผู้ป่วยที่กำลังต้องการการล้างไตด้วยวิธีการฟอกเลือด) หรือตับทำงานบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ยาใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 4.4 และ 5.2)

ตารางต่อไปนี้จะแสดงขนาดยาที่แนะนำต่อวันสำหรับผู้ป่วยที่ไตหรือตับทำงานบกพร่อง โดยมีและไม่มีการใช้ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ที่มีฤทธิ์แรงร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 4.4, 4.5 และ 5.2)

		ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง ⁽³⁾	
		ไม่มี	มี
ไตทำงานบกพร่อง ⁽¹⁾	เล็กน้อย	50 มก.	25 มก.
	ปานกลาง	50 มก.	25 มก.
	รุนแรง	25 มก.	ไม่แนะนำ
ตับทำงานบกพร่อง ⁽²⁾	เล็กน้อย	50 มก.	25 มก.
	ปานกลาง	25 มก.	ไม่แนะนำ

1. เล็กน้อย: GFR 60 ถึง 89 มล./นาที/1.73 ม²; ปานกลาง: GFR 30 ถึง 59 มล./นาที/1.73 ม²; รุนแรง: GFR 15 ถึง 29 มล./นาที/1.73 ม²
2. เล็กน้อย: Child-Pugh Class A; ปานกลาง: Child-Pugh Class B
3. ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง ดูหัวข้อ 4.5

เพศ

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาตามเพศของผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็ก

ยังไม่มีการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา mirabegron ในเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี

ไม่มีข้อมูล

วิธีใช้ยา

รับประทานยาเม็ดวันละ 1 ครั้ง พร้อมของเหลว กลืนยาทั้งเม็ด ห้ามเคี้ยว ตัดแบ่ง หรือทำให้แตกก่อนกลืน

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ตัวยาสสำคัญ หรือส่วนประกอบอื่นๆ ในผลิตภัณฑ์นี้ ดูรายละเอียดส่วนประกอบอื่นทั้งหมดในหัวข้อ 6.1

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

ไตทำงานบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาการใช้ยา Betmiga ในผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย (GFR < 15 มล./นาที/1.73 ม² หรือผู้ป่วยที่กำลังต้องการการล้างไตด้วยวิธีการฟอกเลือด) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ยาใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้ มีข้อมูลอยู่อย่างจำกัดในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (GFR 15 ถึง 29 มล./นาที/1.73 ม²); จากผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (ดูหัวข้อ 5.2) แนะนำให้ลดขนาดยาเหลือ 25 มก. ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ไม่แนะนำให้ใช้ยา Betmiga ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (GFR 15 ถึง 29 มล./นาที/1.73 ม²) ร่วมกับการได้รับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง (ดูหัวข้อ 4.5)

ตับทำงานบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาการใช้ยา Betmiga ในผู้ป่วยตับทำงานบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C) ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ยาใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้ ไม่แนะนำให้ใช้ยา Betmiga ในผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh B) ร่วมกับการได้รับยาที่ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง (ดูหัวข้อ 4.5)

ความดันโลหิตสูง

Mirabegron สามารถทำให้ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น จึงแนะนำให้ตรวจวัดความดันโลหิตเป็นประจำโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง

ไม่แนะนำให้ใช้ยา Betmiga ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงรุนแรงชนิดที่ไม่สามารถควบคุมได้ (systolic blood pressure \geq 180 mm Hg และ/หรือ diastolic blood pressure \geq 110 mm Hg)

ผู้ป่วยที่มีภาวะ QT ยาวนานแต่กำเนิดหรือเป็นในภายหลัง

ในการศึกษาทางคลินิก Betmiga ที่ขนาดยาในการรักษาไม่แสดงความเกี่ยวข้องของทางคลินิกของการยาวนานขึ้นของ QT (ดูหัวข้อ 5.1) อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยที่ทราบว่ามีประวัติ QT ยาวนานขึ้น หรือผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาที่ทราบว่าเป็นทำให้ QT interval ยาวนานขึ้นไม่ถูกรวมอยู่ในการศึกษาเหล่านี้ จึงทำให้ไม่ทราบผลของยา mirabegron ในผู้ป่วยเหล่านี้ ดังนั้นควรให้ความระมัดระวังเมื่อให้ยา mirabegron ในผู้ป่วยเหล่านี้

ผู้ป่วยที่มีการอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะและผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย antimuscarinics

หลังการวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์พบรายงานการเกิดปัสสาวะคั่งในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยา mirabegron ที่มีการอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะและที่กำลังได้รับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย antimuscarinics ผลการศึกษาคความปลอดภัยทางคลินิกแบบควบคุมในผู้ป่วยที่มีการอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะไม่แสดงการเพิ่มขึ้นของการเกิดปัสสาวะคั่งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย Betmiga อย่างไรก็ตามควรให้ยา Betmiga ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีการอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะที่มี

ความสำคัญทางคลินิก นอกจากนี้ควรรักษา Betmiga ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย antimuscarinics

4.5 ปฏิกริยากับยาอื่น ๆ และปฏิกริยาในรูปแบบอื่น ๆ

ข้อมูล In vitro

Mirabegron ถูกขนส่งและถูกเมตาบอลิซึมผ่านทางหลาย pathway โดย mirabegron เป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridine diphospho-glucuronosyltransferases (UGT), P-glycoprotein (P-gp) ซึ่งทำหน้าที่ส่งยาออก (Efflux transporter) และ OCT1, OCT2, และ OCT3 ซึ่งทำหน้าที่นำส่งยาเข้า (Influx organic cation transporters (OCT)) การศึกษาโดยใช้ human liver microsomes และ recombinant human CYP enzymes แสดงให้เห็นว่า mirabegron เป็นตัวยับยั้งปานกลางที่ขึ้นกับเวลาของเอนไซม์ CYP2D6 และเป็นตัวยับยั้งที่อ่อนของเอนไซม์ CYP3A4 Mirabegron ที่ความเข้มข้นสูงสามารถยับยั้ง P-gp ซึ่งทำหน้าที่ขนส่งยาได้

ข้อมูล In vivo

CYP2D6 polymorphism

CYP2D6 genetic polymorphism มีผลกระทบต่อระดับยาเฉลี่ยของ mirabegron ในพลาสมา (ดูหัวข้อ 5.2) ไม่มีการศึกษาและไม่คาดว่าจะเกิดปฏิกริยาระหว่างยา mirabegron กับยาที่ทราบว่ายับยั้ง CYP2D6 จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ mirabegron เมื่อให้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP2D6 หรือในผู้ป่วยที่เอนไซม์ CYP2D6 ทำหน้าที่ในการเมตาบอลิซึมได้ไม่ดี (CYP2D6 poor metabolisers)

ปฏิกริยาระหว่างยา

ผลของการใช้ยาร่วมกันต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา mirabegron และผลของยา mirabegron ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่น มีการศึกษาทั้งแบบการให้ยาคั้งเดียวและการให้ยาหลายครั้ง การศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาส่วนใหญ่ทำโดยใช้ mirabegron ขนาดยา 100 มก. รูปแบบเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่น สำหรับการศึกษากฎปฏิกริยาระหว่างยา mirabegron กับยา metoprolol และ กับยา metformin ทำโดยใช้ mirabegron 160 มก. ชนิดออกฤทธิ์ทันที

ไม่คาดว่าจะเกิดปฏิกริยาระหว่างยาที่เกี่ยวข้องทางคลินิกระหว่างยา mirabegron กับยาอื่นที่ยับยั้ง, เหนี่ยวนำ หรือเป็นสารตั้งต้นของ CYP isozyme หรือ transporter ยกเว้นผลการยับยั้งของ mirabegron ต่อการเมตาบอลิซึมของสารตั้งต้นของ CYP2D6

ผลของยาที่ยับยั้งเอนไซม์

ระดับยา mirabegron (AUC) เพิ่มขึ้น 1.8-เท่า ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับยา ketoconazole ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP3A4/P-gp ที่มีฤทธิ์แรง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเมื่อให้ Betmiga ร่วมกับตัวยับยั้ง CYP3A4 และ/หรือ P-gp อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง (GFR 30 ถึง 89 มล./

นาที่/1.73 ม²) หรือตับทำงานบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh Class A) ซึ่งได้รับตัวยับยั้ง CYP3A ที่มีฤทธิ์แรง ร่วมกับ เช่น itraconazole, ketoconazole, ritonavir และ clarithromycin, ขนาดยาที่แนะนำคือ 25 มก. วันละ 1 ครั้ง รับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารได้ (ดูหัวข้อ 4.2) ไม่แนะนำให้ใช้ Betmiga ในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (GFR 15 ถึง 29 มล./นาที/1.73 ม²) หรือผู้ป่วยที่ตับทำงานบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh Class B) หากได้รับตัวยับยั้ง CYP3A ที่มีฤทธิ์แรงร่วมด้วย (ดูหัวข้อ 4.2 และ 4.4)

ผลของยาที่เหนี่ยวนำเอนไซม์

สารที่เป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A หรือ P-gp จะทำให้ความเข้มข้นของ mirabegron ในพลาสมาลดลง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ mirabegron เมื่อให้ร่วมกับยา rifampicin หรือยาอื่นๆ ที่เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A หรือ P-gp inducers ที่ขนาดยาในการรักษา

ผลของยา mirabegron ต่อ CYP2D6 substrates

ในอาสาสมัครสุขภาพดี ความแรงของการยับยั้งของ mirabegron ต่อเอนไซม์ CYP2D6 อยู่ในระดับปานกลาง และเอนไซม์ CYP2D6 สามารถกลับมาทำงานได้อีกครั้งภายใน 15 วันหลังจากการหยุดยา การให้ยา mirabegron ชนิดออกฤทธิ์ทันที วันละ 1 ครั้งเป็นเวลาหลายวัน ส่งผลให้ยา metoprolol ซึ่งให้ครั้งเดียว มีค่า C_{max} เพิ่มขึ้น 90% และ AUC เพิ่มขึ้น 229% และส่งผลให้ยา desipramine ซึ่งให้ครั้งเดียว มีค่า C_{max} เพิ่มขึ้น 79% และ AUC เพิ่มขึ้น 241%

ควรให้ความระมัดระวังเมื่อให้ mirabegron ร่วมกับยาที่มี therapeutic index แคบ และยาที่ถูกเมตาบอไลซ์หลักโดยเอนไซม์ CYP2D6 เช่น thioridazine, Type 1C antiarrhythmics (เช่น flecainide, propafenone) และ tricyclic antidepressants (เช่น imipramine, desipramine) นอกจากนี้ควรให้ความระมัดระวังเมื่อให้ mirabegron ร่วมกับ CYP2D6 substrates ที่ต้องมีการปรับขนาดเฉพาะ

ผลของยา mirabegron ต่อ transporters

Mirabegron เป็นตัวยับยั้งที่มีฤทธิ์อ่อนของ P-gp ในอาสาสมัครสุขภาพดี mirabegron ทำให้ C_{max} และ AUC ของ digoxin ซึ่งเป็น P-gp substrate เพิ่มขึ้น 29% และ 27% ตามลำดับ สำหรับผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มได้รับยา Betmiga และ digoxin ร่วมกัน ควรเริ่มต้นจ่ายยา digoxin ในขนาดยาต่ำที่สุด ควรติดตามความเข้มข้นของยา digoxin ในซีรัมและใช้วิธีการปรับขนาดยาของ digoxin เพื่อให้ได้รับผลทางคลินิกที่ต้องการ ควรพิจารณาความรุนแรงของการยับยั้งของ mirabegron ต่อ P-gp เมื่อให้ Betmiga ร่วมกับ sensitive P-gp substrates เช่น dabigatran

ปฏิกิริยาอื่นๆ

ไม่พบปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องของทางคลินิกเมื่อให้ mirabegron ร่วมกับ solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin หรือยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานสูตรผสมซึ่งประกอบด้วย ethinylestradiol และ levonorgestrel ที่ขนาดยาในการรักษา ไม่แนะนำให้ปรับขนาดยา

ระดับยา mirabegron ที่เพิ่มสูงขึ้นเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างยาอาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของอัตราเร็วที่พว

4.6 การสืบพันธุ์ การใช้ในสตรีมีครรภ์ และระยะให้นมบุตร

สตรีมีครรภ์

มีข้อมูลการใช้ยา Betmiga ในสตรีมีครรภ์อยู่อย่างจำกัด การศึกษาในสัตว์แสดงความ เป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3) จึงไม่แนะนำให้ใช้ยา Betmiga ในสตรีระหว่างตั้งครรภ์และมีโอกาสตั้งครรภ์เนื่องจากไม่ได้ คุมกำเนิด

สตรีระยะให้นมบุตร

mirabegron ถูกขับออกทางน้ำนมในหนูโรเดนท ดังนั้นจึงคาดการณ์ได้ว่าอาจพบ mirabegron ในน้ำนมของ มนุษย์ได้เช่นเดียวกัน (ดูหัวข้อ 5.3) ไม่มีการศึกษาผลของ mirabegron ต่อการผลิตน้ำนมในมนุษย์ การพบ mirabegron ในน้ำนมของมนุษย์ หรือผลของทารกที่ได้รับน้ำนมที่มี mirabegron ไม่ควรใช้ยา Betmiga ในสตรีระยะให้นมบุตร

การสืบพันธุ์

ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องของการใช้ mirabegron ต่อการสืบพันธุ์ในสัตว์ (ดูหัวข้อ 5.3) ยังไม่มีข้อมูลผลของ mirabegron ต่อการสืบพันธุ์ในมนุษย์

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร

Betmiga ไม่มีผลหรือมีผลเพียงเล็กน้อยต่อความสามารถในการขับขี้และการใช้เครื่องจักร

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

ข้อมูลสรุปความปลอดภัยของยา

มีการประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา Betmiga ในผู้ป่วยที่มีภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไว ผิดปกติ (OAB) จำนวน 8433 ราย ผู้ป่วยจำนวน 5648 รายจากจำนวนทั้งหมดได้รับ mirabegron อย่างน้อย 1 ขนาดยาในแผนการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2/3 และผู้ป่วยจำนวน 622 รายได้รับ Betmiga เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี (365 วัน) ในการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอก แบบปิดสองทาง ระยะที่ 3 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ผู้ป่วย 88% อยู่จนจบการรักษาด้วย Betmiga ผู้ป่วย 4% หยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่ พึงประสงค์ อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีความรุนแรงระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง

อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานส่วนใหญ่ที่พบระหว่างการศึกษามีการควบคุมด้วยยาหลอกแบบปิดสอง ทางระยะที่ 3 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ซึ่งได้รับการรักษาด้วย Betmiga 50 มก. ได้แก่ หัว ใจเต้นเร็วผิดปกติและการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ ความถี่ของการเกิดหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ คือ 1.2% เป็น

สาเหตุให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยา 0.1% ความถี่ของการเกิดการติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะคือ 2.9% โดยไม่เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยหยุดใช้ยา อาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงได้แก่หัวใจห้องบนสั่น (0.2%)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบระหว่างการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยา muscarinic antagonist เป็นเวลา 1 ปี (ระยะยาว) มีความคล้ายคลึงทั้งชนิดและความรุนแรงกับที่พบในการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกแบบปิดสองทางระยะที่ 3 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา

ตารางแสดงอาการไม่พึงประสงค์

ตารางด้านล่างแสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกแบบปิดสองทางระยะที่ 3 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ซึ่งได้รับการรักษาด้วย mirabegron

ความถี่ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในตารางมีความหมายดังนี้ : พบบ่อยมาก ($\geq 1/10$); พบบ่อย ($\geq 1/100$ ถึง $< 1/10$); พบไม่บ่อย ($\geq 1/1,000$ ถึง $< 1/100$); พบน้อย ($\geq 1/10,000$ ถึง $< 1/1,000$); พบน้อยมาก ($< 1/10,000$) ภายในแต่ละกลุ่มความถี่อาการไม่พึงประสงค์จะถูกเรียงลำดับตามความรุนแรงที่ลดลง

MedDRA ระบบอวัยวะ	พบบ่อย	พบไม่บ่อย	พบน้อย	ไม่ทราบ
การติดเชื้อและได้รับ parasite	การติดเชื้อของทางเดิน ปัสสาวะ	การติดเชื้อของช่องคลอด กระเพาะปัสสาวะอักเสบ		
ความผิดปกติของตา			เปลือกตาบวม	
ความผิดปกติของหัวใจ	หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ	หัวใจเต้นเร็ว หัวใจห้องบนสั่น		
ความผิดปกติของระบบ ทางเดินอาหาร	คลื่นไส้*	อาหารไม่ย่อย กระเพาะอาหารอักเสบ	ริมฝีปากบวม	ท้องผูก* ท้องเสีย*
ความผิดปกติของผิวหนังและ เนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		ลมพิษ ผื่น ผื่น macular ผื่น papular อาการคัน	Leukocytoclastic vasculitis จำเขียว ลมพิษชนิดเล็ก (angioedema)*	
ความผิดปกติของกระดูก/ กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน		ข้อบวม		
ความผิดปกติของระบบ สืบพันธุ์และเต้านม		อาการคันที่อวัยวะเพศ ส่วนนอกและช่องคลอด		
Investigations		ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น GGT เพิ่มสูงขึ้น AST เพิ่มสูงขึ้น ALT เพิ่มสูงขึ้น		
ความผิดปกติของระบบ ประสาท				มีนงง* ปวดศีรษะ*

*พบระหว่างการวางจำหน่ายผลิตภัณฑ์

4.9 การใช้ยาเกินขนาด

มีการให้ยา mirabegron แก่อาสาสมัครสุขภาพดีที่ขนาดยาสูงถึง 400 มก. ครั้งเดียว อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว (พบ 1 ใน 6 ราย) และอัตราเร็วชีพจรเพิ่มสูงขึ้นเกินกว่า 100 ครั้งต่อนาที (พบ 3 ใน 6 ราย)

มีการให้ยา mirabegron แก่อาสาสมัครสุขภาพดีที่ขนาดยาสูงถึง 300 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 10 วัน พบการเพิ่มขึ้นของอัตราเร็วชีพจรและความดันโลหิต systolic

การรักษาการใช้ยาเกินขนาดควรให้การรักษาตามอาการ และมีการตรวจติดตามอัตราเร็วชีพจร ความดันโลหิต และ ECG

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

Pharmacotherapeutic group: Urologicals, Urinary antispasmodics ATC code: G04BD12.

กลไกการออกฤทธิ์

mirabegron เป็น beta 3-adrenoceptor agonist ที่มีความจำเพาะและมีฤทธิ์แรง ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของกระเพาะปัสสาวะคลายตัวทั้งในหนูแรทและในเนื้อเยื่อที่แยกออกมาของมนุษย์ ,เพิ่มความเข้มข้นของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ในเนื้อเยื่อกระเพาะปัสสาวะของหนูและให้ผลการคลายตัวของกระเพาะปัสสาวะซึ่งได้จากแบบจำลองการทำงานของกระเพาะปัสสาวะในหนูแรท Mirabegron เพิ่มปริมาณการขับปัสสาวะเฉลี่ยของการถ่ายปัสสาวะแต่ละครั้งและลดความถี่ของการหดตัวโดยไม่มีอาการถ่ายปัสสาวะโดยไม่มีผลต่อความดันของการขับถ่ายปัสสาวะหรือการมีปัสสาวะเหลือตกค้างซึ่งได้จากแบบจำลองภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติในหนูแรท แบบจำลองในลิงพบว่า mirabegron สามารถลดความถี่ของการขับถ่ายปัสสาวะได้ ผลการทดลองเหล่านี้แสดงให้เห็นว่า mirabegron เพิ่มหน้าที่การกักเก็บปัสสาวะโดยการกระตุ้น beta 3-adrenoceptors ในกระเพาะปัสสาวะ

ระหว่างช่วงการกักเก็บปัสสาวะ เมื่อปัสสาวะถูกเก็บสะสมอยู่ในกระเพาะปัสสาวะจะเกิดการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic Noradrenaline จะถูกปล่อยออกมาจากปลายประสาทเพื่อไปกระตุ้นการทำงานของ beta adrenoceptor ที่ขึ้นกล้ามเนื้อของกระเพาะปัสสาวะ เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบของกระเพาะปัสสาวะ ระหว่างช่วงการขับปัสสาวะ กระเพาะปัสสาวะจะถูกควบคุมภายใต้ระบบประสาท parasympathetic Acetylcholine จะถูกปล่อยออกมาจากปลายประสาทบริเวณเชิงกรานเพื่อไปกระตุ้น cholinergic M2 และ M3 receptors เกิดการหดตัวของกระเพาะปัสสาวะ การกระตุ้นผ่านทาง M2 จะยับยั้ง beta 3-adrenoceptor ซึ่งจะเหนี่ยวนำให้ cAMP เพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นการกระตุ้น beta 3-adrenoceptor จะไม่รบกวนกระบวนการขับปัสสาวะ กระบวนการนี้ได้รับการยืนยันในหนูแรทที่ท่อปัสสาวะมีการอุดตันบางส่วนโดย mirabegron ลดความถี่ของการหดตัวโดยไม่มีอาการถ่ายปัสสาวะโดยไม่มีผลต่อปริมาณการขับปัสสาวะของการถ่ายปัสสาวะแต่ละครั้ง ความดันของการขับถ่ายปัสสาวะหรือปริมาตรของปัสสาวะที่เหลือตกค้าง

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

Urodynamics

เมื่อให้ Betmiga ที่ขนาดยา 50 มก. และ 100 มก. วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเพศชายที่มีอาการผิดปกติของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (LUTS) และมีการอุดกั้นทางออกของกระเพาะปัสสาวะ (BOO) พบว่า mirabegron ไม่มีผลต่อค่าแสดงประสิทธิภาพของกระเพาะปัสสาวะด้วยเครื่อง cystometer ผู้ป่วยมีความปลอดภัยและทนต่อการรักษาได้เป็นอย่างดี ได้มีการศึกษาผลของ mirabegron ต่ออัตราการไหลสูงสุดและผลต่อความดันภายในกระเพาะปัสสาวะ ที่อัตราการไหลสูงสุดในผู้ป่วยเพศชายจำนวน 200 ราย ที่มีอาการ LUTS และ BOO พบว่าการให้ mirabegron ที่ขนาดยา 50 มก. และ 100 มก. วันละ 1

ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ไม่มีผลกระทบบที่รุนแรงต่ออัตราการไหลสูงสุดหรือต่อความดันภายในกระเพาะปัสสาวะที่อัตราการไหลสูงสุด จากการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนแปลงของปริมาตรเฉลี่ยที่ปรับค่าแล้ว (SE) ของปัสสาวะที่เหลือตกค้าง จาก baseline เทียบกับจุดสิ้นสุดการรักษาท่อกับ 0.55 (10.702), 17.89 (10.190), 30.77 (10.598) สำหรับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอก, mirabegron 50 มก. และ mirabegron 100 มก. ตามลำดับ

ผลต่อ QT interval

Betmiga ที่ขนาดยา 50 มก. หรือ 100 มก. ไม่มีผลต่อ QT interval ที่ได้แก้ไขค่าแล้วด้วยอัตราการเต้นของหัวใจรายบุคคล (QTcI interval) โดยได้รับการประเมินทั้งแบบแยกเพศหรือแบบภาพรวม

การศึกษา QT อย่างละเอียด (TQT) (ในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดี จำนวน 164 ราย และอาสาสมัครเพศหญิงสุขภาพดี จำนวน 153 ราย อายุเฉลี่ย 33 ปี) เพื่อประเมินผลของการรับประทานยาซ้ำของ mirabegron ที่ขนาดยาตามข้อบ่งชี้ (50 มก. วันละ 1 ครั้ง) และที่สองเท่าของขนาดยาที่ใช้ในการรักษา (100 และ 200 มก. วันละ 1 ครั้ง) ต่อ QTcI interval ซึ่งระดับยาของขนาดยาที่มากกว่าขนาดยาที่ใช้ในการรักษาสูงกว่าระดับยาของขนาดยาที่ใช้ในการรักษาประมาณ 2.6- และ 6.5-เท่า ตามลำดับ การศึกษานี้มียาที่ใช้เป็น positive control คือ moxifloxacin ขนาด 400 มก. ครั้งเดียว แต่ละระดับขนาดยาของ mirabegron และ moxifloxacin ถูกประเมินโดยแยกกลุ่มการรักษา และแต่ละกลุ่มการรักษามียาหลอกเป็นตัวควบคุมด้วย (parallel crossover design) สำหรับอาสาสมัครเพศชายและเพศหญิงที่ได้รับ mirabegron ที่ 50 มก. และ 100 มก. มีค่า upper bound ของ QTcI interval ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% แบบทางเดียวไม่เกิน 10 msec ที่ทุกจุดเวลา สำหรับความแตกต่างโดยเฉลี่ยเทียบกับยาหลอกโดยมีเวลาส่วนใหญ่สอดคล้องกัน สำหรับอาสาสมัครเพศหญิงที่ได้รับ mirabegron ที่ขนาดยา 50 มก. ความแตกต่างโดยเฉลี่ยเมื่อเทียบกับยาหลอกของ QTcI interval หลังจากได้รับยาไปแล้ว 5 ชั่วโมง คือ 3.67 msec (ค่า upper bound ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% แบบทางเดียวเท่ากับ 5.72 msec) สำหรับอาสาสมัครเพศชายความแตกต่างเท่ากับ 2.89 msec (ค่า upper bound ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% แบบทางเดียวเท่ากับ 4.90 msec) mirabegron ที่ขนาดยา 200 มก. QTcI interval ไม่เกิน 10 msec ที่ทุกจุดเวลาในอาสาสมัครเพศชาย ในขณะที่อาสาสมัครเพศหญิงมีค่า upper bound ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% แบบทางเดียวไม่เกิน 10 msec ระหว่าง 0.5-6 ชั่วโมง ด้วยความแตกต่างสูงสุดเมื่อเทียบกับยาหลอกที่ 5 ชั่วโมง มีผลเฉลี่ยเท่ากับ 10.42 msec (ค่า upper bound ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% แบบทางเดียวเท่ากับ 13.44 msec) ผลของ QTcF และ QTcIf สอดคล้องกับ QTcI

การศึกษา TQT นี้ พบว่า mirabegron เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจบน ECG แบบขึ้นกับขนาดยาในช่วง 50 มก. ถึง 200 มก. ซึ่งเป็นช่วงที่ทำการศึกษา ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ mirabegron 50 มก. มีค่าความแตกต่างเฉลี่ยสูงสุดเมื่อเทียบกับยาหลอกสำหรับอัตราการเต้นของหัวใจ ตั้งแต่ 6.7 ครั้งต่อนาที จนสูงถึง 17.3 ครั้งต่อนาที ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับ mirabegron 200 มก.

ผลต่ออัตราการเต้นของชีพจรและความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีภาวะ OAB

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ OAB (อายุเฉลี่ย 59 ปี) จากการศึกษาที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกแบบปิดสองทางระยะที่ 3 เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา ที่ได้รับ Betmiga 50 มก. วันละ 1 ครั้ง พบการเพิ่มขึ้นของความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับยาหลอกประมาณ 1 ครั้งต่อนาที สำหรับอัตราเร็วชีพจร และประมาณ 1 mm Hg หรือน้อยกว่า สำหรับความดันโลหิต systolic/ diastolic (SBP/DBP) การเปลี่ยนแปลงของอัตราเร็วชีพจรและความดันโลหิตสามารถย้อนกลับมาเป็นปกติได้หลังจากหยุดการรักษา

ผลต่อความดันภายในลูกตา (IOP)

mirabegron 100 มก. วันละ 1 ครั้ง ไม่ทำให้ความดันภายในลูกตาเพิ่มขึ้นในอาสาสมัครสุขภาพดีภายหลังจากได้รับการรักษา 56 วัน การศึกษาระยะที่ 1 เพื่อประเมินผลของ Betmiga ต่อ IOP โดยใช้ Goldmann applanation tonometry ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 310 ราย ที่ขนาดยา mirabegron 100 มก. พบว่าไม่ต่ำกว่ายาหลอกสำหรับจุดยุติแรกของความแตกต่างทางการรักษาต่อการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ baseline ถึงวันที่ 56 เทียบกับค่าความดันภายในลูกตาโดยเฉลี่ยที่พบในอาสาสมัคร; ค่า upper bound ที่ช่วงความเชื่อมั่น 95% แบบสองทาง ของความแตกต่างทางการรักษาระหว่าง mirabegron 100 มก. และยาหลอกเท่ากับ 0.3 mm Hg

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิก

ประสิทธิภาพของ Betmiga ถูกประเมินจาก 3 การศึกษาระยะที่ 3 ที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกแบบปิดสองทางและสุ่ม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ สำหรับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติที่มีอาการปวดปัสสาวะและไม่สามารถกลั้นปัสสาวะได้ และถ่ายปัสสาวะบ่อยทั้งที่มีหรือไม่มีปัสสาวะราดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ การศึกษาทำในผู้ป่วยเพศหญิง (72%) และเพศชาย (28%) อายุเฉลี่ย 59 ปี (ช่วงอายุตั้งแต่ 18 – 95 ปี) ซึ่งเป็นผู้ป่วยไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม antimuscarinic มาก่อน ประมาณ 48% และเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม antimuscarinic มาก่อนประมาณ 52% ในการศึกษาหนึ่งผู้ป่วยจำนวน 495 ราย ได้รับ active control (tolterodine prolonged release formulation)

จุดยุติร่วมแรกสำหรับประสิทธิภาพในการรักษา ได้แก่ (1) จำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดปัสสาวะราดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ใน 24 ชั่วโมง เทียบระหว่าง baseline กับ จุดสิ้นสุดการรักษา และ (2) จำนวนครั้งเฉลี่ยของการถ่ายปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง เทียบระหว่าง baseline กับ จุดสิ้นสุดการรักษา โดยดูจากบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะเป็นเวลา 3 วัน mirabegron แสดงให้เห็นถึงการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอกทั้งจุดยุติร่วมแรกและจุดยุติที่สอง (ดูตารางที่ 1 และ 2)

ตารางที่ 1: จุดยุติร่วมแรกและจุดยุติที่สองสำหรับประสิทธิภาพในการรักษา ที่จุดสิ้นสุดการรักษา จากการรวบรวมข้อมูลหลายการศึกษา (Pooled Studies)

ตัวชี้วัด	Pooled studies (046, 047, 074)	
	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดปัสสาวะรดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (incontinence) ใน 24 ชั่วโมง (FAS-I) (จุดยุติรวมแรก)		
n	878	862
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	2.73	2.71
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-1.10	-1.49
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo† (95% CI)	--	-0.40 (-0.58, -0.21)
p-value	--	<0.001#
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการถ่ายปัสสาวะ (micturitions) ใน 24 ชั่วโมง (FAS) (จุดยุติรวมแรก)		
n	1328	1324
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	11.58	11.70
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-1.20	-1.75
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo† (95% CI)	--	-0.55 (-0.75, -0.36)
p-value	--	<0.001#
ปริมาตรปัสสาวะเฉลี่ย (mL) ต่อการถ่ายปัสสาวะแต่ละครั้ง (FAS) (จุดยุติที่สอง)		
n	1328	1322
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	159.2	159.0
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	9.4	21.4
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo† (95% CI)	--	11.9 (8.3, 15.5)
p-value	--	<0.001#
ระดับการปวดปัสสาวะและไม่สามารถกลั้นปัสสาวะได้ (urgency) เฉลี่ย (FAS) (จุดยุติที่สอง)		
n	1325	1323
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	2.39	2.42
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-0.15	-0.26
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo† (95% CI)	--	-0.11 (-0.16, -0.07)
p-value	--	<0.001#
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดปัสสาวะรดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urgency incontinence) ใน 24 ชั่วโมง (FAS-I) (จุดยุติที่สอง)		
n	858	834
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	2.42	2.42
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-0.98	-1.38
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo† (95% CI)	--	-0.40 (-0.57, -0.23)
p-value	--	<0.001#
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการปวดปัสสาวะและไม่สามารถกลั้นปัสสาวะได้ (urgency) ที่ระดับ 3 หรือ 4 ใน 24 ชั่วโมง (FAS) (จุดยุติที่สอง)		
n	1324	1320
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	5.61	5.80
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-1.29	-1.93
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo† (95% CI)	--	-0.64 (-0.89, -0.39)
p-value	--	<0.001#
ความพึงพอใจในการรักษา – visual analogue scale (FAS) (จุดยุติที่สอง)		
n	1195	1189

ตัวชี้วัด	Pooled studies (046, 047, 074)	
	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	4.87	4.82
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	1.25	2.01
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo† (95% CI)	--	0.76 (0.52, 1.01)
p-value	--	<0.001*

Pooled studies ประกอบด้วยการศึกษา 046 (Europe / Australia), 047 (North America [NA]) และ 074 (Europe / NA)

† Least squares หมายถึงค่าที่ถูกปรับสำหรับ baseline เพศ และการศึกษา

* ผลดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo ที่ระดับ 0.05 โดยไม่มีการปรับแบบ multiplicity adjustment

ผลดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo ที่ระดับ 0.05 โดยมีการปรับแบบ multiplicity adjustment

FAS: Full analysis set คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดที่ได้รับยาในการศึกษาแบบปิดสองทางอย่างน้อย 1 ครั้ง และผู้ที่ทำการบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะที่ baseline และมีการบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะอย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากทำที่ baseline

FAS-I: เซตย่อยของ FAS คือผู้ที่พบอาการปัสสาวะรดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (incontinence) อย่างน้อย 1 ครั้งจากการทำบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะที่ baseline

CI: ช่วงความเชื่อมั่น

ตารางที่ 2: จุดยุติรวมแรกและจุดยุติที่สองสำหรับประสิทธิภาพในการรักษา ที่จุดสิ้นสุดการรักษาสําหรับการศึกษา 046, 047 และ 074

ตัวชี้วัด	การศึกษา 046			การศึกษา 047		การศึกษา 074	
	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดปัสสาวะรดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (incontinence) ใน 24 ชั่วโมง (FAS-I) (จุดยุติรวมแรก)							
n	291	293	300	325	312	262	257
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	2.67	2.83	2.63	3.03	2.77	2.43	2.51
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-1.17	-1.57	-1.27	-1.13	-1.47	-0.96	-1.38
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	-0.41	-0.10	--	-0.34	--	-0.42
95% Confidence Interval	--	(-0.72, -0.09)	(-0.42, 0.21)	--	(-0.66, -0.03)	--	(-0.76, -0.08)
p-value	--	0.003#	0.11	--	0.026#	--	0.001#
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการถ่ายปัสสาวะ (micturitions) ใน 24 ชั่วโมง (FAS) (จุดยุติรวมแรก)							
n	480	473	475	433	425	415	426
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	11.71	11.65	11.55	11.51	11.80	11.48	11.66
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-1.34	-1.93	-1.59	-1.05	-1.66	-1.18	-1.60
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	-0.60	-0.25	--	-0.61	--	-0.42
95% Confidence Interval	--	(-0.90, -0.29)	(-0.55, 0.06)	--	(-0.98, -0.24)	--	(-0.76, -0.08)
p-value	--	<0.001#	0.11	--	0.001#	--	0.015#
ปริมาตรปัสสาวะเฉลี่ย (mL) ต่อการถ่ายปัสสาวะแต่ละครั้ง (FAS) (จุดยุติที่สอง)							

ตัวชี้วัด	การศึกษา 046			การศึกษา 047		การศึกษา 074	
	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg
n	480	472	475	433	424	415	426
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	156.7	161.1	158.6	157.5	156.3	164.0	159.3
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	12.3	24.2	25.0	7.0	18.2	8.3	20.7
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	11.9	12.6	--	11.1	--	12.4
95% Confidence Interval	--	(6.3, 17.4)	(7.1, 18.2)	--	(4.4, 17.9)	--	(6.3, 18.6)
p-value	--	<0.001#	<0.001*	--	0.001#	--	<0.001#
ระดับการปวดปัสสาวะและไม่สามารถกลั้นปัสสาวะได้ (urgency) เฉลี่ย (FAS) (จุดยุติที่สอง)							
n	480	472	473	432	425	413	426
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	2.37	2.40	2.41	2.45	2.45	2.36	2.41
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-0.22	-0.31	-0.29	-0.08	-0.19	-0.15	-0.29
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	-0.09	-0.07	--	-0.11	--	-0.14
95% Confidence Interval	--	(-0.17, -0.02)	(-0.15, 0.01)	--	(-0.18, -0.04)	--	(-0.22, -0.06)
p-value	--	0.018*	0.085	--	0.004*	--	<0.001‡
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดปัสสาวะรดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (urgency incontinence) ใน 24 ชั่วโมง (FAS-I) (จุดยุติที่สอง)							
n	283	286	289	319	297	256	251
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	2.43	2.52	2.37	2.56	2.42	2.24	2.33
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-1.11	-1.46	-1.18	-0.89	-1.32	-0.95	-1.33
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	-0.35	-0.07	--	-0.43	--	-0.39
95% Confidence Interval	--	(-0.65, -0.05)	(-0.38, 0.23)	--	(-0.72, -0.15)	--	(-0.69, -0.08)
p-value	--	0.003*	0.26	--	0.005*	--	0.002‡
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการปวดปัสสาวะและไม่สามารถกลั้นปัสสาวะได้ (urgency) ที่ระดับ 3 หรือ 4 ใน 24 ชั่วโมง (FAS) (จุดยุติที่สอง)							
n	479	470	472	432	424	413	426
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	5.78	5.72	5.79	5.61	5.90	5.42	5.80
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-1.65	-2.25	-2.07	-0.82	-1.57	-1.35	-1.94
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	-0.60	-0.42	--	-0.75	--	-0.59
95% Confidence Interval	--	(-1.02, -0.18)	(-0.84, -0.00)	--	(-1.20, -0.30)	--	(-1.01, -0.16)
p-value	--	0.005*	0.050*	--	0.001*	--	0.007‡
ความพึงพอใจในการรักษา – visual analogue scale (FAS) (จุดยุติที่สอง)							
n	428	414	425	390	387	377	388
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	4.11	3.95	3.87	5.5	5.4	5.13	5.13

ตัวชี้วัด	การศึกษา 046			การศึกษา 047		การศึกษา 074	
	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	1.89	2.55	2.44	0.7	1.5	1.05	1.88
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo‡	--	0.66	0.55	--	0.8	--	0.83
95% Confidence Interval	--	(0.25, 1.07)	(0.14, 0.95)	--	(0.4, 1.3)	--	(0.41, 1.25)
p-value	--	0.001*	0.008*	--	<0.001*	--	<0.001*

† Least squares หมายถึงค่าที่ถูกปรับสำหรับ baseline เพศ และการแบ่งภาคภูมิศาสตร์

* ผลดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo ที่ระดับ 0.05 โดยไม่มีการปรับแบบ multiplicity adjustment

ผลดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo ที่ระดับ 0.05 โดยมีการปรับแบบ multiplicity adjustment

‡ ผลดีกว่าอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo ที่ระดับ 0.05 โดยมีการปรับแบบ multiplicity adjustment

FAS: Full analysis set คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดที่ได้รับยาในการศึกษาแบบเปิดสองทางอย่างน้อย 1 ครั้ง และผู้ที่ทำการบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะที่ baseline และมีการบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะอย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากทำที่ baseline

FAS-I: เซตย่อยของ FAS คือผู้ที่พบอาการปัสสาวะรดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (incontinence) อย่างน้อย 1 ครั้งจากการทำบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะที่ baseline

จุดตรวจวัดครั้งที่ 1 ที่สัปดาห์ที่ 4 Betmiga 50 มก. วันละ 1 ครั้ง แสดงประสิทธิภาพในการรักษาและยังคงประสิทธิภาพในการรักษาต่อเนื่องยาวนานไปจนถึงสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา การศึกษาระยะยาวการศึกษาหนึ่งแบบสุ่มและมี active control แสดงให้เห็นว่า mirabegron สามารถคงประสิทธิภาพในการรักษาได้ต่อเนื่องยาวนานไปจนถึง 1 ปีของการรักษา

การวัดการดีขึ้นในแง่ความรู้สึกของผู้ป่วยต่อคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ

การศึกษาระยะที่ 3 ที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกแบบเปิดสองทางและสุ่ม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา การรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย mirabegron วันละ 1 ครั้งให้ผลที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหนือยาหลอกต่อตัวชี้วัดคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพดังต่อไปนี้ : ความพึงพอใจในการรักษา และการถูกรบกวนจากอาการที่เป็น

ประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับหรือไม่เคยได้รับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย antimuscarinic มาก่อน

Mirabegron แสดงประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่เคยได้รับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย antimuscarinic มาก่อน นอกจากนี้ mirabegron ยังแสดงประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย antimuscarinic มาก่อนและได้มีการหยุดใช้ยาเนื่องจากไม่ได้รับผลการรักษาที่เพียงพอ (ดูตารางที่ 3)

ตารางที่ 3: จุดยุติร่วมแรกสำหรับประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย antimuscarinic มาก่อน

ตัวชี้วัด	Pooled studies (046, 047, 074)		การศึกษา 046		
	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg	ยาหลอก	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย antimuscarinic มาก่อน					
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดปัสสาวะรดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (incontinence) ใน 24 ชั่วโมง (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	2.93	2.98	2.97	3.31	2.86
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-0.92	-1.49	-1.00	-1.48	-1.10
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	-0.57	--	-0.48	-0.10
95% Confidence Interval	--	(-0.81, -0.33)	--	(-0.90, -0.06)	(-0.52, 0.32)
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการถ่ายปัสสาวะ (micturitions) ใน 24 ชั่วโมง (FAS)					
n	704	688	238	240	231
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	11.53	11.78	11.90	11.85	11.76
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-0.93	-1.67	-1.06	-1.74	-1.26
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	-0.74	--	-0.68	-0.20
95% Confidence Interval	--	(-1.01, -0.47)	--	(-1.12, -0.25)	(-0.64, 0.23)
ผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติด้วย antimuscarinic มาก่อนและได้มีการหยุดใช้ยาเนื่องจากไม่ได้รับผลการรักษาที่เพียงพอ					
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดปัสสาวะรดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (incontinence) ใน 24 ชั่วโมง (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	3.03	2.94	3.15	3.50	2.63
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-0.86	-1.56	-0.87	-1.63	-0.93
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	-0.70	--	-0.76	-0.06
95% Confidence Interval	--	(-1.01, -0.38)	--	(-1.32, -0.19)	(-0.63, 0.50)
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการถ่ายปัสสาวะ (micturitions) ใน 24 ชั่วโมง (FAS)					
n	466	464	155	160	155
ค่าเฉลี่ยที่ baseline	11.60	11.67	11.89	11.49	11.99
ค่าการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยจาก baseline†	-0.86	-1.54	-1.03	-1.62	-1.11
ค่าความแตกต่างเฉลี่ยเมื่อเทียบกับ placebo†	--	-0.67	--	-0.59	-0.08
95% Confidence Interval	--	(-0.99, -0.36)	--	(-1.15, -0.04)	(-0.64, 0.47)

Pooled studies ประกอบด้วยการศึกษา 046 (Europe / Australia), 047 (North America [NA]) และ 074 (Europe / NA)

† Least squares หมายถึงค่าที่ถูกปรับสำหรับ baseline เพศ การศึกษา กลุ่มย่อย และกลุ่มย่อยที่แบ่งโดย treatment interaction สำหรับ Pooled Studies และ least squares หมายถึงค่าที่ถูกปรับสำหรับ baseline เพศ การแบ่งภาคภูมิศาสตร์ กลุ่มย่อย และกลุ่มย่อยที่แบ่งโดย treatment interaction สำหรับการศึกษา 046

FAS: Full analysis set คือกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มทั้งหมดที่ได้รับยาในการศึกษาแบบบิสดองทางอย่างน้อย 1 ครั้ง และผู้ที่ทำการบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะที่ baseline และมีการบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะอย่างน้อย 1 ครั้งหลังจากทำที่ baseline

FAS-I: เซตย่อยของ FAS คือผู้ที่พบอาการปัสสาวะราดเนื่องจากกลั้นปัสสาวะไม่อยู่ (incontinence) อย่างน้อย 1 ครั้งจากการทำบันทึกการขับถ่ายปัสสาวะที่ baseline

การใช้ยาในเด็ก

The European Medicines Agency ได้ยึดเวลาการยื่นผลการศึกษาคำขอใช้ยา Betmiga ในกลุ่มประชากรเด็ก สำหรับ “การรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะบีบตัวไวผิดปกติโดยไม่ทราบสาเหตุ” และ “การรักษาภาวะกล้ามเนื้อ detrusor บีบตัวไวผิดปกติเนื่องจากระบบประสาท” (ดูหัวข้อ 4.2 ข้อมูลการใช้ยาในผู้ป่วยเด็ก)

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม

หลังจากให้อาสาสมัครสุขภาพดีรับประทานยา mirabegron จะพบระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) ในเวลา 3-4 ชม. หลังได้รับยา ค่า absolute bioavailability จะเพิ่มจาก 29% ที่ขนาดยา 25 มก. เป็น 35% ที่ขนาดยา 50 มก. ตลอดช่วงขนาดการใช้ยา ค่า C_{max} และ AUC เฉลี่ย จะเพิ่มขึ้นมากกว่าสัดส่วนการเพิ่มขึ้นของขนาดยา โดยทั่วไปในประชากรทั้งเพศชายและเพศหญิง ขนาดยา mirabegron ที่เพิ่มขึ้น 2-เท่า จาก 50 มก. เป็น 100 มก. จะเพิ่มค่า C_{max} และ AUC_{tau} ประมาณ 2.9- และ 2.6-เท่า ตามลำดับ ในขณะที่ขนาดยา mirabegron ที่เพิ่มขึ้น 4-เท่า จาก 50 มก. เป็น 200 มก. จะเพิ่มค่า C_{max} และ AUC_{tau} ประมาณ 8.4- และ 6.5-เท่า ระดับยาจะถึง steady state ภายใน 7 วัน หลังจากรับยา mirabegron วันละ 1 ครั้ง หลังจากรับประทานยา mirabegron วันละ 1 ครั้ง ระดับยาในพลาสมาที่ steady state จะเป็นสองเท่าของระดับยาที่พบหลังจากการรับประทานยาครั้งเดียว

ผลของอาหารต่อการดูดซึม

การรับประทานยาเม็ด mirabegron 50 มก. พร้อมอาหารไขมันสูง จะลดค่า C_{max} และ AUC 45% และ 17% ตามลำดับ ส่วนอาหารไขมันต่ำจะลดค่า C_{max} และ AUC 75% และ 51% ตามลำดับ การศึกษาในระยะที่ 3 มีการให้ยา mirabegron พร้อมและไม่พร้อมอาหาร ซึ่งให้ผลแสดงว่า mirabegron มีประสิทธิภาพในการรักษา และมีความปลอดภัย ดังนั้นที่ขนาดยาที่แนะนำสามารถให้ยา mirabegron พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารได้

การกระจายตัว

ยา mirabegron กระจายตัวได้ในปริมาณที่สูงมาก ปริมาตรการกระจายตัวที่ steady state (V_{ss}) ประมาณ 1670 ลิตร mirabegron จับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ (ประมาณ 71%) และแสดง affinity ต่อ albumin และ alpha-1 acid glycoprotein ในระดับปานกลาง mirabegron กระจายตัวไปที่เซลล์เม็ดเลือดแดง การ

ทดลอง *in vitro* แสดงให้เห็นว่าความเข้มข้นของ ^{14}C -mirabegron ที่เซลล์เม็ดเลือดแดงสูงกว่าประมาณ 2 เท่าของความเข้มข้นในพลาสมา

การเปลี่ยนแปลงของตัวยา

Mirabegron ถูกเมตาบอลิซึมผ่านหลายทาง ได้แก่ dealkylation, oxidation, (direct) glucuronidation, และ amide hydrolysis Mirabegron คือสารหลักที่ไหลเวียนอยู่ในร่างกายหลังจากการได้รับ ^{14}C -mirabegron ครั้งเดียว พบเมตาบอลิท์หลักสองตัวในพลาสมาของมนุษย์ ทั้งสองเมตาบอลิท์เป็น glucuronides ระยะที่ 2 ซึ่งพบ 16% และ 11% ของระดับยาทั้งหมด เมตาบอลิท์เหล่านี้ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

จากการศึกษา *in vitro* พบว่า mirabegron ไม่มีแนวโน้มที่จะยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมของยาอื่นที่ใช้ร่วมกันซึ่งถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ดังต่อไปนี้: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 และ CYP2E1 เพราะ mirabegron ไม่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เหล่านี้ที่ความเข้มข้นที่ให้ผลในการรักษา Mirabegron ไม่เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A2 หรือ CYP3A คาดการณ์ได้ว่า mirabegron ไม่ทำให้เกิดการยับยั้งที่เกี่ยวข้องของทางคลินิกต่อการลำเลียงยาผ่าน OCT (OCT-mediated drug transport)

แม้ว่าการศึกษา *in vitro* จะพบว่าเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 มีบทบาทต่อการ oxidative เมตาบอลิซึมของ mirabegron ผลการศึกษา *in vivo* แสดงให้เห็นว่าเอนไซม์เหล่านี้มีบทบาทอยู่อย่างจำกัดต่อกระบวนการกำจัดยาในภาพรวม การศึกษา *in vitro* และ *ex vivo* แสดงให้เห็นการมีส่วนร่วมของเอนไซม์ butyrylcholinesterase, UGT และอาจเกี่ยวกับเอนไซม์ alcohol dehydrogenase (ADH) ด้วยต่อการเมตาบอลิซึมของ mirabegron นอกเหนือจากเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6

CYP2D6 polymorphism

อาสาสมัครสุขภาพดีที่มีเอนไซม์ CYP2D6 ทำหน้าที่ในการเมตาบอลิซึมได้ไม่ดีเนื่องจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (ใช้เป็นตัวแทนการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6) พบว่ามีค่า C_{\max} และ AUC_{inf} เฉลี่ยหลังจากได้รับยา mirabegron 160 มก. ครั้งเดียว สูงกว่าฤทธิ์ทันที สูงกว่าเอนไซม์ CYP2D6 ที่ทำงานได้เป็นอย่างดี เท่ากับ 14% และ 19% แสดงให้เห็นว่า CYP2D6 polymorphism เนื่องจากพันธุกรรมมีผลเพียงเล็กน้อยต่อระดับยา mirabegron เฉลี่ยในพลาสมา ไม่มีการศึกษาและไม่คาดว่าจะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา mirabegron กับยาที่ทราบว่ายับยั้ง CYP2D6 จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ mirabegron เมื่อให้ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP2D6 หรือในผู้ป่วยที่เป็น CYP2D6 poor metabolisers

การขจัดยาออกจากร่างกาย

Total body clearance (CL_{tot}) จากพลาสมามีค่าประมาณ 57 ลิตร/ชั่วโมง Terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) มีค่าประมาณ 50 ชั่วโมง Renal clearance (CL_{R}) มีค่าประมาณ 13 ลิตร/ชั่วโมง ซึ่งคิดเป็นเกือบ 25% ของค่า CL_{tot} การกำจัดยาผ่านทางไตของ mirabegron ส่วนใหญ่ผ่านทาง active tubular secretion ร่วมกับ

glomerular filtration การขับยาทางปัสสาวะของ mirabegron ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ และมีช่วงตั้งแต่ประมาณ 6.0% หลังจากได้รับยา 25 มก. วันละ 1 ครั้ง จนถึง 12.2% หลังจากได้รับยา 100 มก. วันละ 1 ครั้ง หลังจากให้ยา ^{14}C -mirabegron 160 มก. แก่อาสาสมัครสุขภาพดี พบยาที่ถูกติดแถบรังสี ประมาณ 55% ในปัสสาวะและ 34% ในอุจจาระ mirabegron ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงคิดเป็น 45% ของ urinary radioactivity ซึ่งแสดงให้เห็นการมีอยู่ของเมตาบอไลต์ mirabegron ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงพบเป็น ส่วนใหญ่ของ faecal radioactivity

อายุ

เมื่อให้ยาโดยการรับประทานหลายครั้ง ค่า C_{\max} และ AUC ของ mirabegron และเมตาบอไลต์ ในผู้ป่วยสูงอายุ (≥ 65 ปี) มีค่าใกล้เคียงกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีอายุน้อยกว่า (18–45 ปี)

เพศ

ค่า C_{\max} และ AUC ในเพศหญิงสูงกว่าเพศชายประมาณ 40% ถึง 50% ความแตกต่างทางเพศที่ทำให้ค่า C_{\max} และ AUC แตกต่างกัน เนื่องมาจากความแตกต่างของน้ำหนักตัวและค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability)

เชื้อชาติ

เชื้อชาติ ไม่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์ของ mirabegron

ไตทำงานบกพร่อง

เมื่อให้ยา Betmiga ขนาด 100 มก. ครั้งเดียว ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของไตบกพร่องเล็กน้อย (eGFR-MDRD 60 ถึง 89 มล./นาที/1.73 m^2) ค่าเฉลี่ยของ C_{\max} และ AUC ของ mirabegron เพิ่มขึ้น 6% และ 31% เมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของไตปกติ ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง (eGFR-MDRD 30 ถึง 59 มล./นาที/1.73 m^2) ค่าเฉลี่ยของ C_{\max} และ AUC เพิ่มขึ้น 23% และ 66% ตามลำดับ ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (eGFR-MDRD 15 ถึง 29 มล./นาที/1.73 m^2) ค่าเฉลี่ยของ C_{\max} และ AUC เพิ่มขึ้น 92% และ 118% ตามลำดับ ยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยไตระยะสุดท้าย (GFR < 15 มล./นาที/1.73 m^2) หรือในผู้ป่วยที่ต้องการการล้างไตด้วยวิธีการฟอกเลือด

ตับทำงานบกพร่อง

เมื่อให้ยา Betmiga ขนาด 100 มก. ครั้งเดียว ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh Class A) ค่าเฉลี่ยของ C_{\max} และ AUC ของ mirabegron เพิ่มขึ้น 9% และ 19% เมื่อเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของตับปกติ ในอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh Class B) ค่าเฉลี่ยของ C_{\max} และ AUC เพิ่มขึ้น 175% และ 65% ไม่มีการศึกษาการใช้ยา mirabegron ในผู้ป่วยตับทำงานบกพร่องรุนแรง (Child-Pugh Class C)

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาก่อนคลินิก

การศึกษา ก่อนคลินิก (pre clinical studies) แสดงให้เห็นถึงอวัยวะเป้าหมายที่เกิดความเป็นพิษซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลที่พบจากการศึกษาทางคลินิก พบค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นชั่วคราวและเซลล์ตับเปลี่ยนแปลง (เนื้อตายและ อนุภาคไกลโคเจนลดลง) ในหนูแรท พบอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นในหนูแรท ภาวะตาย สุนัข และลิง การศึกษาความผิดปกติทางพันธุกรรม (genotoxicity) และ การศึกษาการก่อมะเร็ง (carcinogenicity) แสดงให้เห็นว่าไม่พบแนวโน้มการเกิดความผิดปกติทางพันธุกรรมและการก่อมะเร็งจากการศึกษา *in vivo*

ไม่พบผลต่อการเจริญพันธุ์จากการศึกษาในขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาที่ทำให้เสียชีวิต (เทียบเท่าขนาดยาที่สูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำในคน 19 เท่า) สิ่งสำคัญที่พบจากการศึกษาการพัฒนาตัวอ่อนในกระต่ายคือ ความผิดปกติของหัวใจ (เส้นเลือด aorta ขยาย, หัวใจโต) เมื่อได้รับยาขนาดสูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ 36 เท่า นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติของปอด (ปอดไม่มี accessory lobe) และ พบการล้มเหลวในการฝังตัวของตัวอ่อนเพิ่มขึ้นในกระต่าย เมื่อได้รับยาขนาดสูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ 14 เท่า ในขณะที่ผลต่อการสร้างกระดูกในหนูสามารถกลับคืนสู่สภาพเดิมได้ (wavy ribs , การสร้างกระดูกข้าง , จำนวนของ ossified sternebrae, metacarpi หรือ metatarsi ลดลง) เมื่อได้รับยาขนาดสูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่แนะนำ 22 เท่า พบความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในขนาดยาเท่ากับที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวแม่ พบความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจในกระต่ายเนื่องมาจากการกระตุ้น beta 1-adrenoceptor

การศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ด้วยวิธี radio-labelled ที่ยา mirabegron แสดงให้เห็นว่า สารหลักและ/หรือ สารเมตาบอไลต์ถูกขับออกทางน้ำนมของหนูมีค่าสูงกว่าประมาณ 1.7 เท่าของค่าที่พบในพลาสมา เมื่อเวลา 4 ชั่วโมงหลังได้รับยา (ดูหัวข้อ 4.6).

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

เม็ดยา : Macrogols , Hydroxypropylcellulose, Butylhydroxytoluene, Magnesium stearate

Betmiga 25 mg :

สารเคลือบฟิล์ม : Hypromellose, Macrogol , Iron oxide yellow, Iron oxide red

Betmiga 50 mg :

สารเคลือบฟิล์ม : Hypromellose, Macrogol , Iron oxide yellow

6.2 การไม่เข้ากันกับยาอื่น (Incompatibility)

ไม่มีข้อมูล

6.3 อายุยา

วันสิ้นอายุของยาจะระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

เก็บไว้ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

6.5 การบรรจุ

เม็ดยาถูกบรรจุในแผงบลิสเตอร์ (Alu-Alu) บรรจุกล่องละ 30 เม็ด

6.6 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการทำลายยา

ไม่มีข้อควรระวังเป็นพิเศษ

ผลิตโดย:

Avara Pharmaceutical Technologies, Inc.

Norman, OK 73072, USA

นำเข้าโดย:

บริษัท แอสเทลลัส ฟาร์มา (ไทยแลนด์) จำกัด

กรุงเทพฯ ประเทศไทย

Revision date: June 2024

Betmiga® 25 mg
Betmiga® 50 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Betmiga 25 mg
Betmiga 50 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Betmiga 25 mg :
Each prolonged-release tablet contains 25 mg of mirabegron.

Betmiga 50 mg :
Each prolonged-release tablet contains 50 mg of mirabegron.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Prolonged-release tablet.

Betmiga 25 mg :
Oval, brown film-coated tablet, debossed with “325” and the Astellas logo.

Betmiga 50 mg :
Oval, yellow film-coated tablet, debossed with “355” and the Astellas logo.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Symptomatic treatment of urgency, increased micturition frequency and/or urgency incontinence as may occur in adult patients with overactive bladder (OAB) syndrome.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults (including elderly patients)

The recommended dose is 50 mg once daily with or without food.

Special populations

Renal and hepatic impairment

Betmiga has not been studied in patients with end stage renal disease (GFR < 15 mL/min/1.73 m² or patients requiring haemodialysis) or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) and it is therefore not recommended for use in these patient populations (see sections 4.4 and 5.2).

The following table provides the daily dosing recommendations for subjects with renal or hepatic impairment in the absence and presence of strong CYP3A inhibitors (see sections 4.4, 4.5 and 5.2).

		Strong CYP3A inhibitors ⁽³⁾	
		Without inhibitor	With inhibitor
Renal impairment ⁽¹⁾	Mild	50 mg	25 mg
	Moderate	50 mg	25 mg
	Severe	25 mg	Not recommended
Hepatic impairment ⁽²⁾	Mild	50 mg	25 mg
	Moderate	25 mg	Not recommended

1. Mild: GFR 60 to 89 mL/min/1.73 m²; moderate: GFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²; severe: GFR 15 to 29 mL/min/1.73 m².
2. Mild: Child-Pugh Class A; Moderate: Child-Pugh Class B.
3. Strong CYP3A inhibitors see section 4.5.

Gender

No dose adjustment is necessary according to gender.

Paediatric population

The safety and efficacy of mirabegron in children below 18 years of age have not yet been established. No data are available.

Method of administration

The tablet is to be taken once daily, with liquids, swallowed whole and is not to be chewed, divided, or crushed.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Renal impairment

Betmiga has not been studied in patients with end stage renal disease (GFR < 15 mL/min/1.73 m² or patients requiring haemodialysis) and, therefore, it is not recommended for use in this patient population. Data are limited in patients with severe renal impairment (GFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²); based on a pharmacokinetic study (see section 5.2) a dose reduction to 25 mg is recommended in this population. Betmiga is not recommended for use in patients with severe renal impairment (GFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²) concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors (see section 4.5).

Hepatic impairment

Betmiga has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) and, therefore, it is not recommended for use in this patient population. Betmiga is not recommended for use in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors (see section 4.5).

Hypertension

Mirabegron can increase blood pressure. Periodic blood pressure measurements are recommended, especially in hypertensive patients.

Betmiga is not recommended for use in patient with severe uncontrolled hypertension (defined as systolic blood pressure \geq 180 mm Hg and/or diastolic blood pressure \geq 110 mm Hg).

Patients with congenital or acquired QT prolongation

Betmiga, at therapeutic doses, has not demonstrated clinically relevant QT prolongation in clinical studies (see section 5.1). However, since patients with a known history of QT prolongation or patients who are taking medicinal products known to prolong the QT interval were not included in these studies, the effects of mirabegron in these patients is unknown. Caution should be exercised when administering mirabegron in these patients.

Patients with bladder outlet obstruction and patients taking antimuscarinics medications for OAB

Urinary retention in patients with bladder outlet obstruction (BOO) and in patients taking antimuscarinic medications for the treatment of OAB has been reported in postmarketing experience in patients taking mirabegron. A controlled clinical safety study in patients with BOO did not demonstrate increased urinary retention in patients treated with Betmiga; however, Betmiga should be administered with caution to patients with clinically significant BOO. Betmiga should also be administered with caution to patients taking antimuscarinic medications for the treatment of OAB.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

In vitro data

Mirabegron is transported and metabolised through multiple pathways. Mirabegron is a substrate for cytochrome P450 (CYP) 3A4, CYP2D6, butyrylcholinesterase, uridine diphospho-glucuronosyltransferases (UGT), the efflux transporter P-glycoprotein (P-gp) and the influx

organic cation transporters (OCT) OCT1, OCT2, and OCT3. Studies of mirabegron using human liver microsomes and recombinant human CYP enzymes showed that mirabegron is a moderate and time-dependent inhibitor of CYP2D6 and a weak inhibitor of CYP3A. Mirabegron inhibited P-gp-mediated drug transport at high concentrations.

In vivo data

CYP2D6 polymorphism

CYP2D6 genetic polymorphism has minimal impact on the mean plasma exposure to mirabegron (see section 5.2). Interaction of mirabegron with a known CYP2D6 inhibitor is not expected and was not studied. No dose adjustment is needed for mirabegron when administered with CYP2D6 inhibitors or in patients who are CYP2D6 poor metabolisers.

Drug-drug interactions

The effect of co-administered medicinal products on the pharmacokinetics of mirabegron and the effect of mirabegron on the pharmacokinetics of other medicinal products was studied in single and multiple dose studies. Most drug-drug interactions were studied using a dose of 100 mg mirabegron given as oral controlled absorption system (OCAS) tablets. Interaction studies of mirabegron with metoprolol and with metformin used mirabegron immediate-release (IR) 160 mg.

Clinically relevant drug interactions between mirabegron and medicinal products that inhibit, induce or are a substrate for one of the CYP isozymes or transporters are not expected except for the inhibitory effect of mirabegron on the metabolism of CYP2D6 substrates.

Effect of enzyme inhibitors

Mirabegron exposure (AUC) was increased 1.8-fold in the presence of the strong inhibitor of CYP3A/P-gp ketoconazole in healthy volunteers. No dose-adjustment is needed when Betmiga is combined with inhibitors of CYP3A and/or P-gp. However, in patients with mild to moderate renal impairment (GFR 30 to 89 mL/min/1.73 m²) or mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A) concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors, such as itraconazole, ketoconazole, ritonavir and clarithromycin, the recommended dose is 25 mg once daily with or without food (see section 4.2). Betmiga is not recommended in patients with severe renal impairment (GFR 15 to 29 mL/min/1.73 m²) or patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B) concomitantly receiving strong CYP3A inhibitors (see sections 4.2 and 4.4).

Effect of enzyme inducers

Substances that are inducers of CYP3A or P-gp decrease the plasma concentrations of mirabegron. No dose adjustment is needed for mirabegron when administered with therapeutic doses of rifampicin or other CYP3A or P-gp inducers.

Effect of mirabegron on CYP2D6 substrates

In healthy volunteers, the inhibitory potency of mirabegron towards CYP2D6 is moderate and the CYP2D6 activity recovers within 15 days after discontinuation of mirabegron. Multiple once daily dosing of mirabegron IR resulted in a 90% increase in C_{max} and a 229% increase in AUC of a single dose of metoprolol. Multiple once daily dosing of mirabegron resulted in a 79% increase in C_{max} and a 241% increase in AUC of a single dose of desipramine.

Caution is advised if mirabegron is co-administered with medicinal products with a narrow therapeutic index and significantly metabolised by CYP2D6, such as thioridazine, Type 1C antiarrhythmics (e.g., flecainide, propafenone) and tricyclic antidepressants (e.g., imipramine, desipramine). Caution is also advised if mirabegron is co-administered with CYP2D6 substrates that are individually dose titrated.

Effect of mirabegron on transporters

Mirabegron is a weak inhibitor of P-gp. Mirabegron increased C_{max} and AUC by 29% and 27%, respectively, of the P-gp substrate digoxin in healthy volunteers. For patients who are initiating a combination of Betmiga and digoxin, the lowest dose for digoxin should be prescribed initially. Serum digoxin concentrations should be monitored and used for titration of the digoxin dose to obtain the

desired clinical effect. The potential for inhibition of P-gp by mirabegron should be considered when Betmiga is combined with sensitive P-gp substrates e.g. dabigatran.

Other interactions

No clinically relevant interactions have been observed when mirabegron was co-administered with therapeutic doses of solifenacin, tamsulosin, warfarin, metformin or a combined oral contraceptive medicinal product containing ethinylestradiol and levonorgestrel. Dose-adjustment is not recommended.

Increases in mirabegron exposure due to drug-drug interactions may be associated with increases in pulse rate.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited amount of data from the use of Betmiga in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Betmiga is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

Breast-feeding

Mirabegron is excreted in the milk of rodents and therefore is predicted to be present in human milk (see section 5.3). No studies have been conducted to assess the impact of mirabegron on milk production in humans, its presence in human breast milk, or its effects on the breast-fed child.

Betmiga should not be administered during breast-feeding.

Fertility

There were no treatment-related effects of mirabegron on fertility in animals (see section 5.3). The effect of mirabegron on human fertility has not been established.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Betmiga has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of Betmiga was evaluated in 8433 patients with OAB, of which 5648 received at least one dose of mirabegron in the phase 2/3 clinical program, and 622 patients received Betmiga for at least 1 year (365 days). In the three 12-week phase 3 double blind, placebo controlled studies, 88% of the patients completed treatment with Betmiga, and 4% of the patients discontinued due to adverse events. Most adverse reactions were mild to moderate in severity.

The most common adverse reactions reported for patients treated with Betmiga 50 mg during the three 12-week phase 3 double blind, placebo controlled studies are tachycardia and urinary tract infections. The frequency of tachycardia was 1.2% in patients receiving Betmiga 50 mg. Tachycardia led to discontinuation in 0.1% patients receiving Betmiga 50 mg. The frequency of urinary tract infections was 2.9% in patients receiving Betmiga 50 mg. Urinary tract infections led to discontinuation in none of the patients receiving Betmiga 50 mg. Serious adverse reactions included atrial fibrillation (0.2%).

Adverse reactions observed during the 1-year (long term) active controlled (muscarinic antagonist) study were similar in type and severity to those observed in the three 12-week phase 3 double blind, placebo controlled studies.

Tabulated list of adverse reactions

The table below reflects the adverse reactions observed with mirabegron in the three 12-week phase 3 double blind, placebo controlled studies.

The frequency of adverse reactions is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

MedDRA System organ class	Common	Uncommon	Rare	Not known
Infections and infestations	Urinary tract infection	Vaginal infection Cystitis		
Eye disorders			Eyelid oedema	
Cardiac disorders	Tachycardia	Palpitation Atrial fibrillation		
Gastrointestinal disorders	Nausea*	Dyspepsia Gastritis	Lip oedema	Constipation* Diarrhoea*
Skin and subcutaneous tissue disorders		Urticaria Rash Rash macular Rash papular Pruritus	Leukocytoclastic vasculitis Purpura Angioedema*	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Joint swelling		
Reproductive system and breast disorders		Vulvovaginal pruritus		
Investigations		Blood pressure increased GGT increased AST increased ALT increased		
Nervous system disorders				Dizziness* Headache*

*observed during post-marketing experience

4.9 Overdose

Mirabegron has been administered to healthy volunteers at single doses up to 400 mg. At this dose, adverse events reported included palpitations (1 of 6 subjects) and increased pulse rate exceeding 100 beats per minute (bpm) (3 of 6 subjects). Multiple doses of mirabegron up to 300 mg daily for 10 days showed increases in pulse rate and systolic blood pressure when administered to healthy volunteers.

Treatment for overdose should be symptomatic and supportive. In the event of overdose, pulse rate, blood pressure, and ECG monitoring is recommended.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Urologicals, Urinary antispasmodics ATC code: G04BD12.

Mechanism of action

Mirabegron is a potent and selective beta 3-adrenoceptor agonist. Mirabegron showed relaxation of bladder smooth muscle in rat and human isolated tissue, increased cyclic adenosine monophosphate (cAMP) concentrations in rat bladder tissue and showed a bladder relaxant effect in rat urinary bladder function models. Mirabegron increased mean voided volume per micturition and decreased the frequency of non-voiding contractions, without affecting voiding pressure, or residual urine in rat models of bladder overactivity. In a monkey model, mirabegron showed decreased voiding frequency. These results indicate that mirabegron enhances urine storage function by stimulating beta 3-adrenoceptors in the bladder.

During the urine storage phase, when urine accumulates in the bladder, sympathetic nerve stimulation predominates. Noradrenaline is released from nerve terminals, leading predominantly to beta

adrenoceptor activation in the bladder musculature, and hence bladder smooth muscle relaxation. During the urine voiding phase, the bladder is predominantly under parasympathetic nervous system control. Acetylcholine, released from pelvic nerve terminals, stimulates cholinergic M2 and M3 receptors, inducing bladder contraction. The activation of the M2 pathway also inhibits beta 3-adrenoceptor induced increases in cAMP. Therefore beta 3-adrenoceptor stimulation should not interfere with the voiding process. This was confirmed in rats with partial urethral obstruction, where mirabegron decreased the frequency of non-voiding contractions without affecting the voided volume per micturition, voiding pressure, or residual urine volume.

Pharmacodynamic effects

Urodynamics

Betmiga at doses of 50 mg and 100 mg once daily for 12 weeks in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and bladder outlet obstruction (BOO) showed no effect on cystometry parameters and was safe and well tolerated. The effects of mirabegron on maximum flow rate and detrusor pressure at maximum flow rate were assessed in this urodynamic study consisting of 200 male patients with LUTS and BOO. Administration of mirabegron at doses of 50 mg and 100 mg once daily for 12 weeks did not adversely affect the maximum flow rate or detrusor pressure at maximum flow rate. In this study in male patients with LUTS/BOO, the adjusted mean (SE) change from baseline to end of treatment in post void residual volume (mL) was 0.55 (10.702), 17.89 (10.190), 30.77 (10.598) for the placebo, mirabegron 50 mg and mirabegron 100 mg treatment groups.

Effect on QT interval

Betmiga at doses of 50 mg or 100 mg had no effect on the QT interval individually corrected for heart rate (QTcI interval) when evaluated either by sex or by the overall group.

A thorough QT (TQT) study (n = 164 healthy male and n = 153 healthy female volunteers with a mean age of 33 years) evaluated the effect of repeat oral dosing of mirabegron at the indicated dose (50 mg once daily) and two supra-therapeutic doses (100 and 200 mg once daily) on the QTcI interval. The supra-therapeutic doses represent approximately 2.6- and 6.5-fold the exposure of the therapeutic dose, respectively. A single 400 mg dose of moxifloxacin was used as a positive control. Each dose level of mirabegron and moxifloxacin was evaluated in separate treatment arms each including placebo-control (parallel cross-over design). For both males and females administered mirabegron at 50 mg and 100 mg, the upper bound of the one-sided 95% confidence interval did not exceed 10 msec at any time point for the largest time-matched mean difference from placebo in the QTcI interval. In females administered mirabegron at the 50 mg dose, the mean difference from placebo on QTcI interval at 5 hours post dose was 3.67 msec (upper bound of the one-sided 95% CI 5.72 msec). In males, the difference was 2.89 msec (upper bound of the one-sided 95% CI 4.90 msec). At a mirabegron dose of 200 mg, the QTcI interval did not exceed 10 msec at any time point in males, while in females the upper bound of the one-sided 95% confidence interval did exceed 10 msec between 0.5–6 hours, with a maximum difference from placebo at 5 hours where the mean effect was 10.42 msec (upper bound of the one-sided 95% CI 13.44 msec). Results for QTcF and QTcIf were consistent with QTcI.

In this TQT study, mirabegron increased heart rate on ECG in a dose dependent manner across the 50 mg to 200 mg dose range examined. The maximum mean difference from placebo in heart rate ranged from 6.7 bpm with mirabegron 50 mg up to 17.3 bpm with mirabegron 200 mg in healthy subjects.

Effects on pulse rate and blood pressure in patients with OAB

In OAB patients (mean age of 59 years) across three 12-week phase 3 double blind, placebo controlled studies receiving Betmiga 50 mg once daily, an increase in mean difference from placebo of approximately 1 bpm for pulse rate and approximately 1 mm Hg or less in systolic blood pressure/diastolic blood pressure (SBP/DBP) was observed. Changes in pulse rate and blood pressure are reversible upon discontinuation of treatment.

Effect on intraocular pressure (IOP)

Mirabegron 100 mg once daily did not increase IOP in healthy subjects after 56 days of treatment. In a phase 1 study assessing the effect of Betmiga on IOP using Goldmann applanation tonometry in 310 healthy subjects, a dose of mirabegron 100 mg was non-inferior to placebo for the primary endpoint of the treatment difference in mean change from baseline to day 56 in subject-average IOP; the upper bound of the two-sided 95% CI of the treatment difference between mirabegron 100 mg and placebo was 0.3 mm Hg.

Clinical efficacy and safety

Efficacy of Betmiga was evaluated in three phase 3 randomized, double blind, placebo controlled, 12-week studies for the treatment of overactive bladder with symptoms of urgency and frequency with or without incontinence. Female (72%) and male (28%) patients with a mean age of 59 years (range 18 – 95 years) were included. The study population consisted of approximately 48% antimuscarinic treatment naïve patients as well as approximately 52% patients previously treated with antimuscarinic medication. In one study, 495 patients received an active control (tolterodine prolonged release formulation).

The co-primary efficacy endpoints were (1) change from baseline to end of treatment in mean number of incontinence episodes per 24 hours and (2) change from baseline to end of treatment in mean number of micturitions per 24 hours based on a 3-day micturition diary. Mirabegron demonstrated statistically significant larger improvements compared to placebo for both co-primary endpoints as well as secondary endpoints (see Tables 1 and 2).

Table 1: Co-primary and Selected Secondary Efficacy Endpoints at End of Treatment for Pooled Studies

Parameter	Pooled studies (046, 047, 074)	
	Placebo	Mirabegron 50 mg
Mean number of incontinence episodes per 24 hours (FAS-I) (Co-primary)		
n	878	862
Mean baseline	2.73	2.71
Mean change from baseline†	-1.10	-1.49
Mean difference from placebo† (95% CI)	--	-0.40 (-0.58, -0.21)
p-value	--	<0.001#
Mean number of micturitions per 24 hours (FAS) (Co-primary)		
n	1328	1324
Mean baseline	11.58	11.70
Mean change from baseline†	-1.20	-1.75
Mean difference from placebo† (95% CI)	--	-0.55 (-0.75, -0.36)
p-value	--	<0.001#
Mean volume voided (mL) per micturition (FAS) (Secondary)		
n	1328	1322
Mean baseline	159.2	159.0
Mean change from baseline†	9.4	21.4
Mean difference from placebo† (95% CI)	--	11.9 (8.3, 15.5)
p-value	--	<0.001#
Mean level of urgency (FAS) (Secondary)		
n	1325	1323
Mean baseline	2.39	2.42
Mean change from baseline†	-0.15	-0.26
Mean difference from placebo† (95% CI)	--	-0.11 (-0.16, -0.07)
p-value	--	<0.001#
Mean number of urgency incontinence episodes per 24 hours (FAS-I) (Secondary)		
n	858	834
Mean baseline	2.42	2.42
Mean change from baseline†	-0.98	-1.38
Mean difference from placebo† (95% CI)	--	-0.40 (-0.57, -0.23)
p-value	--	<0.001#
Mean number of episodes with urgency grades 3 or 4 per 24 hours (FAS) (Secondary)		
n	1324	1320
Mean baseline	5.61	5.80
Mean change from baseline†	-1.29	-1.93
Mean difference from placebo† (95% CI)	--	-0.64 (-0.89, -0.39)
p-value	--	<0.001#
Treatment satisfaction – visual analogue scale (FAS) (Secondary)		
n	1195	1189
Mean baseline	4.87	4.82
Mean change from baseline†	1.25	2.01
Mean difference from placebo† (95% CI)	--	0.76 (0.52, 1.01)
p-value	--	<0.001*

Pooled studies consisted of studies 046 (Europe / Australia), 047 (North America [NA]) and 074 (Europe / NA).

† Least squares mean adjusted for baseline, gender, and study.

* Statistically significantly superior compared to placebo at the 0.05 level without multiplicity adjustment.

Statistically significantly superior compared to placebo at the 0.05 level with multiplicity adjustment.

FAS: Full analysis set, all randomized patients who took at least 1 dose of double blind study drug and who had a micturition measurement in the baseline diary and at least 1 post-baseline visit diary with a micturition measurement.

FAS-I: Subset of FAS who also had at least 1 incontinence episode in the baseline diary.

CI: Confidence Interval

Table 2: Co-primary and Selected Secondary Efficacy Endpoints at End of Treatment for Studies 046, 047 and 074

Parameter	Study 046			Study 047		Study 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Mean number of incontinence episodes per 24 hours (FAS-I) (Co-primary)							
n	291	293	300	325	312	262	257
Mean baseline	2.67	2.83	2.63	3.03	2.77	2.43	2.51
Mean change from baseline†	-1.17	-1.57	-1.27	-1.13	-1.47	-0.96	-1.38
Mean difference from placebo†	--	-0.41	-0.10	--	-0.34	--	-0.42
95% Confidence Interval	--	(-0.72, -0.09)	(-0.42, 0.21)	--	(-0.66, -0.03)	--	(-0.76, -0.08)
p-value	--	0.003#	0.11	--	0.026#	--	0.001#
Mean number of micturitions per 24 hours (FAS) (Co-primary)							
n	480	473	475	433	425	415	426
Mean baseline	11.71	11.65	11.55	11.51	11.80	11.48	11.66
Mean change from baseline†	-1.34	-1.93	-1.59	-1.05	-1.66	-1.18	-1.60
Mean difference from placebo†	--	-0.60	-0.25	--	-0.61	--	-0.42
95% Confidence Interval	--	(-0.90, -0.29)	(-0.55, 0.06)	--	(-0.98, -0.24)	--	(-0.76, -0.08)
p-value	--	<0.001#	0.11	--	0.001#	--	0.015#
Mean volume voided (mL) per micturition (FAS) (Secondary)							
n	480	472	475	433	424	415	426
Mean baseline	156.7	161.1	158.6	157.5	156.3	164.0	159.3
Mean change from baseline†	12.3	24.2	25.0	7.0	18.2	8.3	20.7
Mean difference from placebo†	--	11.9	12.6	--	11.1	--	12.4
95% Confidence Interval	--	(6.3, 17.4)	(7.1, 18.2)	--	(4.4, 17.9)	--	(6.3, 18.6)
p-value	--	<0.001#	<0.001*	--	0.001#	--	<0.001#
Mean level of urgency (FAS) (Secondary)							
n	480	472	473	432	425	413	426
Mean baseline	2.37	2.40	2.41	2.45	2.45	2.36	2.41
Mean change from baseline†	-0.22	-0.31	-0.29	-0.08	-0.19	-0.15	-0.29

Parameter	Study 046			Study 047		Study 074	
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg
Mean difference from placebo†	--	-0.09	-0.07	--	-0.11	--	-0.14
95% Confidence Interval	--	(-0.17, -0.02)	(-0.15, 0.01)	--	(-0.18, -0.04)	--	(-0.22, -0.06)
p-value	--	0.018*	0.085	--	0.004*	--	<0.001‡
Mean number of urgency incontinence episodes per 24 hours (FAS-I) (Secondary)							
n	283	286	289	319	297	256	251
Mean baseline	2.43	2.52	2.37	2.56	2.42	2.24	2.33
Mean change from baseline†	-1.11	-1.46	-1.18	-0.89	-1.32	-0.95	-1.33
Mean difference from placebo†	--	-0.35	-0.07	--	-0.43	--	-0.39
95% Confidence Interval	--	(-0.65, -0.05)	(-0.38, 0.23)	--	(-0.72, -0.15)	--	(-0.69, -0.08)
p-value	--	0.003*	0.26	--	0.005*	--	0.002‡
Mean number of episodes with urgency grades 3 or 4 per 24 hours (FAS) (Secondary)							
n	479	470	472	432	424	413	426
Mean baseline	5.78	5.72	5.79	5.61	5.90	5.42	5.80
Mean change from baseline†	-1.65	-2.25	-2.07	-0.82	-1.57	-1.35	-1.94
Mean difference from placebo†	--	-0.60	-0.42	--	-0.75	--	-0.59
95% Confidence Interval	--	(-1.02, -0.18)	(-0.84, -0.00)	--	(-1.20, -0.30)	--	(-1.01, -0.16)
p-value	--	0.005*	0.050*	--	0.001*	--	0.007‡
Treatment satisfaction – visual analogue scale (FAS) (Secondary)							
n	428	414	425	390	387	377	388
Mean baseline	4.11	3.95	3.87	5.5	5.4	5.13	5.13
Mean change from baseline†	1.89	2.55	2.44	0.7	1.5	1.05	1.88
Mean difference from placebo†	--	0.66	0.55	--	0.8	--	0.83
95% Confidence Interval	--	(0.25, 1.07)	(0.14, 0.95)	--	(0.4, 1.3)	--	(0.41, 1.25)
p-value	--	0.001*	0.008*	--	<0.001*	--	<0.001*

† Least squares mean adjusted for baseline, gender and geographical region.

* Statistically significantly superior compared with placebo at the 0.05 level without multiplicity adjustment.

Statistically significantly superior compared with placebo at the 0.05 level with multiplicity adjustment.

‡ Not statistically significantly superior compared to placebo at the 0.05 level with multiplicity adjustment.

FAS: Full analysis set, all randomized patients who took at least 1 dose of double blind study drug and who had a micturition measurement in the baseline diary and at least 1 post-baseline visit diary with a micturition measurement.

FAS-I: Subset of FAS who also had at least 1 incontinence episode in the baseline diary.

Betmiga 50 mg once daily was effective at the first measured time point of week 4, and efficacy was maintained throughout the 12-week treatment period. A randomized, active controlled, long term study demonstrated that efficacy was maintained throughout a 1-year treatment period.

Subjective improvement in health-related quality of life measurements

In the three 12-week phase 3 double blind, placebo controlled studies, treatment of the symptoms of OAB with mirabegron once daily resulted in a statistically significant improvement over placebo on the following health-related quality of life measures: treatment satisfaction and symptom bother.

Efficacy in patients with or without prior OAB antimuscarinic therapy

Efficacy was demonstrated in patients with and without prior OAB antimuscarinic therapy. In addition mirabegron showed efficacy in patients who previously discontinued OAB antimuscarinic therapy due to insufficient effect (see Table 3).

Table 3: Co-primary efficacy endpoints for patients with prior OAB antimuscarinic therapy

Parameter	Pooled studies (046, 047, 074)		Study 046		
	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Tolterodine ER 4 mg
Patients with prior OAB antimuscarinic therapy					
Mean number of incontinence episodes per 24 hours (FAS-I)					
n	518	506	167	164	160
Mean baseline	2.93	2.98	2.97	3.31	2.86
Mean change from baseline†	-0.92	-1.49	-1.00	-1.48	-1.10
Mean difference from placebo†	--	-0.57	--	-0.48	-0.10
95% Confidence Interval	--	(-0.81, -0.33)	--	(-0.90, -0.06)	(-0.52, 0.32)
Mean number of micturitions per 24 hours (FAS)					
n	704	688	238	240	231
Mean baseline	11.53	11.78	11.90	11.85	11.76
Mean change from baseline†	-0.93	-1.67	-1.06	-1.74	-1.26
Mean difference from placebo†	--	-0.74	--	-0.68	-0.20
95% Confidence Interval	--	(-1.01, -0.47)	--	(-1.12, -0.25)	(-0.64, 0.23)
Patients with prior OAB antimuscarinic therapy who discontinued due to insufficient effect					
Mean number of incontinence episodes per 24 hours (FAS-I)					
n	336	335	112	105	102
Mean baseline	3.03	2.94	3.15	3.50	2.63
Mean change from baseline†	-0.86	-1.56	-0.87	-1.63	-0.93
Mean difference from placebo†	--	-0.70	--	-0.76	-0.06
95% Confidence Interval	--	(-1.01, -0.38)	--	(-1.32, -0.19)	(-0.63, 0.50)
Mean number of micturitions per 24 hours (FAS)					
n	466	464	155	160	155
Mean baseline	11.60	11.67	11.89	11.49	11.99
Mean change from baseline†	-0.86	-1.54	-1.03	-1.62	-1.11
Mean difference from placebo†	--	-0.67	--	-0.59	-0.08
95% Confidence Interval	--	(-0.99, -0.36)	--	(-1.15, -0.04)	(-0.64, 0.47)

Pooled studies consisted of 046 (Europe / Australia), 047 (North America [NA]) and 074 (Europe / NA).

† Least squares mean adjusted for baseline, gender, study, subgroup, and subgroup by treatment interaction for Pooled Studies and least squares mean adjusted for baseline, gender, geographical region, subgroup, and subgroup by treatment interaction for Study 046.

FAS: Full analysis set, all randomized patients who took at least 1 dose of double blind study drug and who had a micturition measurement in the baseline diary and at least 1 post-baseline visit diary with a micturition measurement.

FAS-I: Subset of FAS who also had at least 1 incontinence episode in the baseline diary.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Betmiga in one or more subsets of the paediatric population in “Treatment of idiopathic overactive bladder” and “Treatment of neurogenic detrusor overactivity” (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After oral administration of mirabegron in healthy volunteers mirabegron is absorbed to reach peak plasma concentrations (C_{max}) between 3 and 4 hours. The absolute bioavailability increased from 29% at a dose of 25 mg to 35% at a dose of 50 mg. Mean C_{max} and AUC increased more than dose proportionally over the dose range. In the overall population of males and females, a 2-fold increase in dose from 50 mg to 100 mg mirabegron increased C_{max} and AUC_{tau} by approximately 2.9- and

2.6-fold, respectively, whereas a 4-fold increase in dose from 50 mg to 200 mg mirabegron increased C_{max} and AUC_{tau} by approximately 8.4- and 6.5-fold. Steady state concentrations are achieved within 7 days of once daily dosing with mirabegron. After once daily administration, plasma exposure of mirabegron at steady state is approximately double that seen after a single dose.

Effect of food on absorption

Co-administration of a 50 mg tablet with a high-fat meal reduced mirabegron C_{max} and AUC by 45% and 17%, respectively. A low-fat meal decreased mirabegron C_{max} and AUC by 75% and 51%, respectively. In the phase 3 studies, mirabegron was administered with or without food and demonstrated both safety and efficacy. Therefore, mirabegron can be taken with or without food at the recommended dose.

Distribution

Mirabegron is extensively distributed. The volume of distribution at steady state (V_{ss}) is approximately 1670 L. Mirabegron is bound (approximately 71%) to human plasma proteins, and shows moderate affinity for albumin and alpha-1 acid glycoprotein. Mirabegron distributes to erythrocytes. *In vitro* erythrocyte concentrations of ^{14}C -mirabegron were about 2-fold higher than in plasma.

Biotransformation

Mirabegron is metabolized via multiple pathways involving dealkylation, oxidation, (direct) glucuronidation, and amide hydrolysis. Mirabegron is the major circulating component following a single dose of ^{14}C -mirabegron. Two major metabolites were observed in human plasma; both are phase 2 glucuronides representing 16% and 11% of total exposure. These metabolites are not pharmacologically active.

Based on *in vitro* studies, mirabegron is unlikely to inhibit the metabolism of co-administered medicinal products metabolized by the following cytochrome P450 enzymes: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2E1 because mirabegron did not inhibit the activity of these enzymes at clinically relevant concentrations. Mirabegron did not induce CYP1A2 or CYP3A. Mirabegron is predicted not to cause clinically relevant inhibition of OCT-mediated drug transport.

Although *in vitro* studies suggest a role for CYP2D6 and CYP3A4 in the oxidative metabolism of mirabegron, *in vivo* results indicate that these isozymes play a limited role in the overall elimination. *In vitro* and *ex vivo* studies have shown the involvement from butyrylcholinesterase, UGT and possibly alcohol dehydrogenase (ADH) in the metabolism of mirabegron, in addition to CYP3A4 and CYP2D6.

CYP2D6 polymorphism

In healthy subjects who are genotypically poor metabolisers of CYP2D6 substrates (used as a surrogate for CYP2D6 inhibition), mean C_{max} and AUC_{inf} of a single 160 mg dose of a mirabegron IR formulation were 14% and 19% higher than in extensive metabolisers, indicating that CYP2D6 genetic polymorphism has minimal impact on the mean plasma exposure to mirabegron. Interaction of mirabegron with a known CYP2D6 inhibitor is not expected and was not studied. No dose adjustment is needed for mirabegron when administered with CYP2D6 inhibitors or in patients who are CYP2D6 poor metabolisers.

Elimination

Total body clearance (CL_{tot}) from plasma is approximately 57 L/h. The terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) is approximately 50 hours. Renal clearance (CL_R) is approximately 13 L/h, which corresponds to nearly 25% of CL_{tot} . Renal elimination of mirabegron is primarily through active tubular secretion along with glomerular filtration. The urinary excretion of unchanged mirabegron is dose-dependent and ranges from approximately 6.0% after a daily dose of 25 mg to 12.2% after a daily dose of 100 mg. Following the administration of 160 mg ^{14}C -mirabegron to healthy volunteers, approximately 55% of the radiolabel was recovered in the urine and 34% in the faeces. Unchanged mirabegron accounted for 45% of the urinary radioactivity, indicating the presence of metabolites. Unchanged mirabegron accounted for the majority of the faecal radioactivity.

Age

The C_{max} and AUC of mirabegron and its metabolites following multiple oral doses in elderly volunteers (≥ 65 years) were similar to those in younger volunteers (18–45 years).

Gender

The C_{max} and AUC are approximately 40% to 50% higher in females than in males. Gender differences in C_{max} and AUC are attributed to differences in body weight and bioavailability.

Race

The pharmacokinetics of mirabegron are not influenced by race.

Renal impairment

Following single dose administration of 100 mg Betmiga in volunteers with mild renal impairment (eGFR-MDRD 60 to 89 mL/min/1.73 m²), mean mirabegron C_{max} and AUC were increased by 6% and 31% relative to volunteers with normal renal function. In volunteers with moderate renal impairment (eGFR-MDRD 30 to 59 mL/min/1.73 m²), C_{max} and AUC were increased by 23% and 66%, respectively. In volunteers with severe renal impairment (eGFR-MDRD 15 to 29 mL/min/1.73 m²), mean C_{max} and AUC values were 92% and 118% higher. Mirabegron has not been studied in patients with end stage renal disease (GFR < 15 mL/min/1.73 m² or patients requiring haemodialysis).

Hepatic impairment

Following single dose administration of 100 mg Betmiga in volunteers with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A), mean mirabegron C_{max} and AUC were increased by 9% and 19% relative to volunteers with normal hepatic function. In volunteers with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B), mean C_{max} and AUC values were 175% and 65% higher. Mirabegron has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

5.3 Preclinical safety data

Pre-clinical studies have identified target organs of toxicity that are consistent with clinical observations. Transient increases in liver enzymes and hepatocyte changes (necrosis and decrease in glycogen particles) were seen in rats. An increase in heart rate was observed in rats, rabbits, dogs and monkeys. Genotoxicity and carcinogenicity studies have shown no genotoxic or carcinogenic potential *in vivo*.

No effects on fertility were seen at sub-lethal doses (human equivalent dose was 19-fold higher than the maximum human recommended dose (MHRD)). The main findings in rabbit embryofetal development studies included malformations of the heart (dilated aorta, cardiomegaly) at systemic exposures 36-fold higher than observed at the MHRD. In addition, malformations of the lung (absent accessory lobe of the lung) and increased post-implantation loss were observed in the rabbit at systemic exposures 14-fold higher than observed at the MHRD, while in the rat reversible effects on ossification were noted (wavy ribs, delayed ossification, decreased number of ossified sternebrae, metacarpi or metatarsi) at systemic exposures 22-fold higher than observed at the MHRD. The observed embryofetal toxicity occurred at doses associated with maternal toxicity. The cardiovascular malformations observed in the rabbit were shown to be mediated via activation of the beta 1-adrenoceptor.

Pharmacokinetic studies performed with radio-labelled mirabegron have shown that the parent compound and/or its metabolites are excreted in the milk of rats at levels that were approximately 1.7-fold higher than plasma levels at 4 hours post administration (see section 4.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core tablet : Macrogols , Hydroxypropylcellulose, Butylhydroxytoluene, Magnesium stearate

Betmiga 25 mg :

Film coating : Hypromellose, Macrogol , Iron oxide yellow, Iron oxide red

Betmiga 50 mg :

Film coating : Hypromellose, Macrogol , Iron oxide yellow

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

The expiry date is indicated on the packaging.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C

6.5 Nature and contents of container

Alu-Alu blisters in cartons containing 30 tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

Manufactured by:

Avara Pharmaceutical Technologies, Inc.

Norman, OK 73072, USA

Imported by:

Astellas Pharma (Thailand) Co., Ltd.

Bangkok, Thailand

Revision date: June 2024