

核准日期： 2017 年 09 月 29 日

修改日期： 2019 年 08 月 23 日

2020 年 09 月 02 日

2022 年 03 月 15 日

2023 年 09 月 15 日

2024 年 11 月 27 日

米拉贝隆缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称： 米拉贝隆缓释片

商品名称： 贝坦利（BETMIGA）

英文名称： Mirabegron Sustained-release Tablets

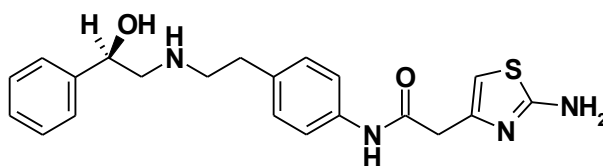
汉语拼音： Milabeilong Huanshipian

【成份】

本品活性成份：米拉贝隆

化学名称： 2-(2-氨基-1, 3-噻唑-4-基)-N-[4-(2-{[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]氨基}乙基)苯基]乙酰胺

化学结构式：



分子式： $C_{21}H_{24}N_4O_2S$

分子量： 396.51

辅料：聚乙二醇 2,000,000，聚乙二醇 8,000，羟丙基纤维素，二丁基羟基甲苯，硬脂酸镁，欧巴代 03F43159（25mg）或欧巴代 03F42192（50mg）。

【性状】

本品为棕色薄膜衣片（25mg 规格）或黄色薄膜衣片（50mg 规格），除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

成年膀胱过度活动症（OAB）患者尿急、尿频和/或急迫性尿失禁的对症治疗。

【规格】（1）25mg；（2）50mg

【用法用量】

成年患者（包括老年患者）

推荐剂量为50mg，每日一次，餐后服用。用水送服。由于本品是缓释片，应整片吞服，不得咀嚼、掰开或压碎。

特殊人群

肾和肝损伤

在终末期肾病（GFR < 15 ml/min/1.73 m² 或需要进行血液透析的患者）或重度肝损伤（Child-Pugh分级C级）患者中未进行过本品研究，因此不推荐上述患者使用本品（详细参见【注意事项】、【药代动力学】项下）。

肾或肝损伤患者，在使用或不使用强细胞色素P450 3A（CYP3A）抑制剂的情况下，日推荐剂量参见下表（详细参见【注意事项】、【药物相互作用】、【药代动力学】项下）。

		强CYP3A抑制剂 ⁽³⁾	
		不使用	使用
肾损伤 ⁽¹⁾	轻度	50 mg	25 mg
	中度	50 mg	25 mg
	重度	25 mg	不推荐使用本品
肝损伤 ⁽²⁾	轻度	50 mg	25 mg
	中度	25 mg	不推荐使用本品

1. 轻度：GFR 60~89 ml/min/1.73 m²；中度：GFR 30~59 ml/min/1.73 m²；重度：GFR 15~29 ml/min/1.73 m²。

2. 轻度：Child-Pugh分级A级；中度：Child-Pugh分级B级。

3. 强CYP3A抑制剂如伊曲康唑、酮康唑、利托那韦和克拉霉素等，详细参见【药物相互作用】项下。

性别

不需要依据性别调整剂量。

儿童患者

18岁以下儿童使用本品的安全性和有效性尚未明确。目前尚无相关数据。

【不良反应】

全球安全性总结

在II/III期临床试验中对8433例OAB患者进行了米拉贝隆的安全性评价，其中5648例患者至少服用一次米拉贝隆，622例患者接受米拉贝隆治疗至少1年（365天）。大多数不良反应为轻到中度。

在三项为期12周的双盲、安慰剂对照的III期临床试验中，88%的患者完成了米拉贝隆治疗，4%的患者由于不良事件停药。用米拉贝隆50mg治疗的患者最常见的不良反应为尿路感染和心动过速；尿路感染发生率为2.9%，没有患者因尿路感染而停药；心动过速发生率为1.2%，0.1%的患者由于心动过速停药。严重不良反应包括房颤（0.2%）。

在为期1年的长期阳性对照（毒蕈碱受体拮抗剂）临床试验期间发生的不良反应类型和严重程度与三项为期12周的双盲、安慰剂对照III期临床试验相似。

不良反应列表

三项为期12周的双盲、安慰剂对照III期临床试验期间观察到的米拉贝隆不良反应见下表。不良反应发生率定义如下：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ）。各发生率组内，不良反应按严重性降序排列见下表。

表1：米拉贝隆不良反应列表

MedDRA系统器官分类	常见	偶见	罕见	十分罕见	未知（从目前可获得数据无法估计）
感染及侵染类疾病	尿路感染	阴道感染 膀胱炎			
精神类疾病					失眠*
眼器官疾病			眼睑水肿		
心脏器官疾病	心动过速	心悸 房颤			
血管与淋巴管类疾病				高血压危象*	
胃肠系统疾病	恶心* 便秘* 腹泻*	消化不良 胃炎	唇部水肿		
皮肤及皮下组织类疾病		荨麻疹	白细胞破		

		皮 疹 斑 状 皮 疹 丘 疹 样 皮 疹 瘙 痒	裂 性 血 管 炎 紫 癜 血 管 性 水 肿*		
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病		关节肿胀			
生殖系统及乳腺疾病		外阴阴道 瘙痒			
各类检查		血压升高 谷氨酰转 移酶增加 天门冬氨 酸转氨酶 增加 丙氨酸氨 基转移酶 增加			
肾脏及泌尿系统疾病			尿潴留*		
神经系统疾病	头痛* 头晕*				

*上市后用药观察到的

【禁忌】 米拉贝隆禁用于以下患者：

- 对米拉贝隆或本品的任何辅料过敏者。
- 控制不佳的重度高血压（收缩压 ≥ 180 mm Hg和/或舒张压 ≥ 110 mm Hg）患者。

【注意事项】

肾损伤患者

在终末期肾病（GFR < 15 ml/min/1.73 m² 或需要进行血液透析）患者中未进行过本品研究，因此不推荐上述患者使用本品。重度肾损伤（GFR 15~29 ml/min/1.73 m²）患者用药数据有限；基于一项药代动力学研究（参见【药代动力学】项下）结果，建议该类患者剂量降至25mg。重度肾损伤（GFR 15~29 ml/min/1.73 m²）患者如正在使用强CYP3A抑制剂，则不推荐使用本品（参见【药物相互作用】项下）。

肝损伤患者

在重度肝损伤（Child-Pugh分级C级）患者中未进行过本品研究，因此不推荐该类患者使用本品。中度肝损伤（Child-Pugh分级B级）患者如正在使用强

CYP3A抑制剂，则不推荐使用本品（参见【药物相互作用】项下）。

高血压患者

米拉贝隆可能升高血压，故应在基线及治疗期间定期监测血压，特别是对于高血压患者。中度高血压（收缩压 ≥ 160 mm Hg或舒张压 ≥ 100 mm Hg）用药患者的数据有限。

先天性或后天性QT间期延长患者

临床试验中，治疗剂量的本品没有引起临床相关的QT间期延长（参见【药理毒理】项下）。但是由于上述试验排除了已知有QT间期延长病史的患者或正在接受已知可延长QT间期药物治疗的患者，因此尚不清楚本品对上述患者的影响。上述患者使用本品时应谨慎。

膀胱出口梗阻患者和服用抗毒蕈碱药物治疗OAB患者

米拉贝隆上市后用药经验中有膀胱出口梗阻患者（BOO）和服用抗毒蕈碱药物治疗的OAB患者发生尿潴留的报道。一项对照、安全性临床研究中，未显示出膀胱出口梗阻患者服用米拉贝隆会增加尿潴留的风险，对于临床上显著的膀胱出口梗阻患者，建议谨慎使用米拉贝隆。服用抗毒蕈碱药物治疗OAB的患者也应谨慎使用米拉贝隆。

血管性水肿

有报告显示，服用米拉贝隆后出现脸、唇、舌和/或喉血管性水肿。有一些患者首剂量服用后出现，也有个例报告显示首剂量服用后几小时或多剂量服用后出现血管性水肿。血管性水肿相关的上呼吸道肿胀可能是致命的。如果舌、下咽部、喉发生血管性水肿，应立即停用米拉贝隆，采取适当治疗措施以确保患者呼吸道通畅。

接受CYP2D6代谢药物治疗的患者

由于米拉贝隆是 CYP2D6 的中度抑制剂，美托洛尔和地昔帕明等 CYP2D6 底物与米拉贝隆联用时全身暴露增加，因此有必要进行适当监测并调整剂量，特别是与硫利达嗪、氟卡尼和普罗帕酮等经 CYP2D6 代谢的治疗指数窄的药物联用时。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期妇女

妊娠C类药物

本品尚未在孕妇中进行充分的对照试验，仅可在权衡对孕妇的益处大于对孕妇和胎儿风险时可以使用本品，治疗期间怀孕的妇女应向医生咨询。

动物实验数据

根据动物实验数据，预计米拉贝隆使不良发育结局风险升高的可能性较小。可逆性不良发育结局包括大鼠骨化延迟和波状肋骨以及家兔胎仔体重降低，分别发生于暴露水平大于或等于最大人用推荐剂量（MRHD）的22倍和14倍时。母体毒性暴露可降低大鼠和家兔胎仔体重，并有家兔胎仔死亡、主动脉扩张以及心脏肥大的报告。

大鼠胚胎/胎仔发育毒性实验中，每天经口给予妊娠动物（妊娠第7天至第17天，从着床至胎仔硬腭闭合期间）米拉贝隆0、10、30、100或300 mg/kg。根据AUC判断，母体动物全身暴露约比妇女MRHD（50mg）下的AUC高0、1、6、22或96倍。当大鼠的暴露达到人使用MRHD（50mg）后全身暴露的6倍，未见胚胎/胎仔毒性。全身暴露等于或大于人MRHD剂量全身暴露的22倍时，胎仔骨化延迟和波状软骨的发生率升高。上述变化可逆。

家兔胚胎/胎仔发育毒性实验中，每天经口给予妊娠动物（妊娠第6天至第20天，从着床至胎仔硬腭闭合期间）米拉贝隆0、3、10或30 mg/kg。根据AUC判断，动物母体全身暴露约为妇女MRHD（50mg）下的AUC高0、1、14或36倍。根据全身暴露达到人体MRHD剂量下全身暴露14倍时发生胎仔体重降低，确立兔胚胎/胎仔未观察到临床不良反应的剂量水平（NOAEL），与人体MRHD剂量下的暴露水平接近。剂量升高时，全身暴露为MRHD剂量下人体暴露的36倍时，母体增重减缓，摄食量减少，17只妊娠家兔中有1只死亡，胎仔死亡发生率升高，并有胎仔发生主动脉扩张和心脏肥大的报告。

自妊娠第7天起至分娩后20天期间，以0、10、30或100 mg/kg/天的剂量对妊娠大鼠给药，评估米拉贝隆对出生前和出生后发育的影响。根据AUC判断，母体全身暴露是妇女MRHD剂量下人体暴露的0、1、6和22倍。母体全身暴露为MRHD剂量的6倍时，经宫内暴露和21天哺乳暴露于米拉贝隆的大鼠幼仔中无可见不良反应发生。暴露水平为MRHD剂量下的22倍时，出生后第4天幼仔存活率（92.7%）相比对照组（98.8%）发生微小但有统计学意义的降低，但出生后21天时的幼仔存活率不受影响。出生当日幼仔的绝对体重不受影响。以30mg/kg剂量（人体MRHD剂量下暴露的22倍）用药时，从出生后第4天至第7天幼仔增重

降低5%~13%，但此后哺乳期间没有降低。暴露水平达到MRHD剂量下的22倍时，宫内暴露和经乳汁暴露不影响子代的行为或生殖能力。

哺乳期妇女

尚不清楚本品是否可分泌至人乳汁。大鼠乳汁中米拉贝隆的浓度为母体血药浓度的2倍。哺乳期幼仔的肺、肝和肾中可检测到米拉贝隆。尚未进行试验评估本品对人乳汁分泌的影响、经人乳汁的分泌或其对哺乳期婴儿的影响。由于预计本品可分泌至人乳汁，并且哺乳期婴儿有可能发生严重不良反应，应考虑药物对母体的重要性，决定停止哺乳或停止用药。

【儿童用药】

18岁以下儿童使用本品的安全性和有效性尚未明确。目前尚无相关数据。

【老年用药】

老年志愿者（≥ 65岁）多次口服给药后，米拉贝隆及其代谢物的最大血药浓度（C_{max}）和药物浓度-时间曲线下面积（AUC）与年轻志愿者（18-45岁）相似。因此无需调整剂量。

【药物相互作用】

体外数据

米拉贝隆经多种途径转运和代谢。米拉贝隆为CYP3A4、CYP2D6、丁酰胆碱酯酶、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶（UGT）、外向转运体P-糖蛋白（P-gp）、内向有机阳离子转运体（OCT）OCT1、OCT2和OCT3的底物。采用人肝微粒体和重组人CYP酶进行的研究显示，米拉贝隆是时间依赖的CYP2D6的中度抑制剂，是CYP3A的弱抑制剂。高浓度的米拉贝隆可抑制P-gp介导的药物转运。

体内数据

CYP2D6多态性

CYP2D6遗传多态性对米拉贝隆平均血浆暴露的影响较小（参见【药代动力学】项下）。预期米拉贝隆与已知CYP2D6抑制剂不会发生相互作用，因此未进行该方面研究。本品与CYP2D6抑制剂同时使用或在CYP2D6代谢能力较差的患者中使用时，无需调整剂量。

药物相互作用

在单次和多次给药试验中，进行了合并用药对米拉贝隆药代动力学以及米拉贝隆对其它药物药代动力学的影响的研究。大多数药物相互作用研究采用米

拉贝隆缓释片，剂量为100mg。米拉贝隆与美托洛尔和二甲双胍相互作用的研究采用米拉贝隆速释片（IR）160mg。

除米拉贝隆对CYP2D6底物的代谢具有抑制作用外，米拉贝隆与抑制或诱导CYP同工酶或转运体的药物，以及作为CYP同工酶或转运体底物的药物之间预期不会发生有临床意义的相互作用。

酶抑制剂的影

健康志愿者同时使用CYP3A/P-gp强抑制剂酮康唑时，米拉贝隆暴露量（AUC）升高1.8倍。本品与CYP3A和/或P-gp抑制剂合用时无需调整剂量。但轻到中度肾损伤（GFR 30~89 ml/min/1.73 m²）或轻度肝损伤（Child-Pugh分级A级）患者合用如伊曲康唑、酮康唑、利托那韦和克拉霉素CYP3A强抑制剂时，推荐剂量为25mg，每日一次，餐后服用。（参见【用法用量】项下）。重度肾损伤（GFR 15~29 ml/min/1.73 m²）或中度肝损伤（Child-Pugh分级B级）同时使用CYP3A强抑制剂的患者，不推荐使用本品（参见【用法用量】和【注意事项】项下）。

酶诱导剂的影

CYP3A或P-gp诱导剂可降低米拉贝隆血药浓度。与治疗剂量的利福平或其它CYP3A或P-gp诱导剂合用时，不需调整剂量。

米拉贝隆对CYP2D6底物的影

健康志愿者中，米拉贝隆对CYP2D6呈中度抑制，停用米拉贝隆后15天内CYP2D6活性可恢复。米拉贝隆速释片（IR）每日一次、多次给药使美托洛尔单次用药之后的C_{max}和AUC分别升高90%和229%。米拉贝隆每日一次、多次给药使地昔帕明单次用药之后的C_{max}和AUC分别升高79%和241%。

米拉贝隆与治疗指数较窄并且大量经CYP2D6代谢的药物，如硫利达嗪、1C型抗心律失常药物（如氟卡胺、普罗帕酮）和三环类抗抑郁药（如丙咪嗪、地昔帕明）合用时应谨慎。同时米拉贝隆与进行个体剂量递增的CYP2D6底物联用时应谨慎。

米拉贝隆对转运体的影

米拉贝隆是P-gp的弱抑制剂。在健康志愿者体内，米拉贝隆可使P-gp底物地高辛的C_{max}和AUC分别升高29%和27%。对于开始联用本品和地高辛的患者，地高辛初始剂量应取最低剂量。应对血清地高辛浓度进行监测，并用于地高辛剂量调整，以获得理想的临床效果。本品与敏感的P-gp底物如达比加群联用时，

应考虑米拉贝隆对P-gp潜在的抑制作用。

其它相互作用

米拉贝隆与治疗剂量的索利那新、坦索罗辛、华法林、二甲双胍或含炔雌醇和左炔诺孕酮的复方口服避孕药等联用时未见临床相关的相互作用。无需调整剂量。

由于药物相互作用造成的米拉贝隆暴露量增加可能与脉率增加有关。

【药物过量】

健康志愿者接受米拉贝隆单次最高剂量达到400mg。该剂量水平报告的不良事件包括心悸（1例/6例）和脉率升高至100次/分钟以上（bpm）（3例/6例）。健康志愿者多次服用米拉贝隆（剂量达到每天300mg，共10天），脉率和收缩压升高。用药过量的症状可能包括心跳加快、脉率升高或血压升高。用药过量的治疗包括对症和支持治疗。如果发生用药过量，应监测脉率、血压和心电图。

【临床药理】

药代动力学

吸收

健康志愿者口服米拉贝隆后，米拉贝隆被吸收，血药浓度于3-4小时达峰值。绝对生物利用度由剂量25mg时的29%升高至剂量为50mg时的35%。在剂量范围内， C_{max} 和AUC均值的增加超过相应的剂量升高比例。在所有男性和女性受试者中，米拉贝隆剂量从50mg升高至100mg（升高2倍）时， C_{max} 和AUC_{24h}分别升高2.9和2.6倍，而当米拉贝隆剂量从50mg升高至200mg（升高4倍）时， C_{max} 和AUC_{24h}分别升高8.4和6.5倍。米拉贝隆每日一次给药，7天内达到稳态浓度。稳态血浆暴露量约为单次用药后的两倍。

食物对吸收的影响

将本品与高脂饮食同时服用，可使米拉贝隆 C_{max} 和AUC分别降低45%和17%。与低脂饮食同时服用时，可使米拉贝隆 C_{max} 和AUC分别降低75%和51%。主要III期临床试验中在进食或不进食状态下服用米拉贝隆，结果证实均安全有效。在亚洲患者（包括中国患者）中进行的III期临床试验，餐后给予本品，结果证实其安全有效。因此建议餐后服用推荐剂量的米拉贝隆。

分布

米拉贝隆在体内分布广泛。稳态分布容积（ V_{ss} ）约为1670L。米拉贝隆与人

血浆蛋白结合（约71%），并对白蛋白和 α -1酸性糖蛋白呈中度亲和。米拉贝隆可分布于红细胞内。体外试验中，红细胞内 ^{14}C -米拉贝隆浓度比血浆高约2倍。

生物转化

米拉贝隆经多种途径代谢，包括脱烷基化、氧化、（直接）葡萄糖醛酸化和酰胺水解。 ^{14}C -米拉贝隆单剂量给药后血液中存在的主要形式为米拉贝隆。人血浆中存在两种主要代谢物，均为二相代谢的葡萄糖醛酸苷，分别占总暴露量的16%和11%。这些代谢物无药理学活性。

依据体外试验结果，临床相关浓度的米拉贝隆不会抑制CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19和CYP2E1等细胞色素P450酶的活性，因此米拉贝隆与经上述酶代谢的药物联用时不大可能抑制后者代谢。米拉贝隆对CYP1A2或CYP3A没有诱导作用。预计米拉贝隆在临床上不会抑制OCT介导的药物转运。

虽然体外试验提示CYP2D6和CYP3A4参与米拉贝隆的氧化代谢过程，体内试验结果却显示上述同工酶在整个消除过程中所起的作用有限。体外和离体试验显示除CYP3A4和CYP2D6以外，尚有丁酰胆碱酯酶和UGT参与米拉贝隆代谢，乙醇脱氢酶也可能参与该代谢过程。

CYP2D6多态性

对于由基因型决定的对CYP2D6底物（用以代替CYP2D6抑制）代谢不良的健康受试者，米拉贝隆速释片160mg单剂用药后平均 $C_{\max}$ 和 AUC_{inf} 分别比代谢良好的受试者高14%和19%，表明CYP2D6的遗传多态性对米拉贝隆平均血浆暴露量的影响很小。米拉贝隆预期不会与已知的CYP2D6抑制剂发生相互作用，因此未进行过此方面研究。米拉贝隆与CYP2D6抑制剂合用时或用于CYP2D6代谢不良患者时不需要调整剂量。

消除

总体血浆清除率（ CL_{tot} ）约为57L/h。终末消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）约为50小时。肾清除率（ CL_R ）约为13L/h，约占 CL_{tot} 的25%。肾清除米拉贝隆主要是通过肾小管主动分泌和肾小球滤过。米拉贝隆原形药经尿液的排泄呈剂量依赖性，变化范围从约6%（每天25mg）到12.2%（每天100mg）。健康志愿者服用160mg ^{14}C -米拉贝隆后，约55%放射活性从尿液中回收，而34%从粪便中回收。米拉贝

隆原形药占尿液放射活性的45%，说明存在代谢物。粪便放射活性大部分为米拉贝隆原形药。

年龄

老年志愿者（≥ 65岁）多次口服给药后，米拉贝隆及其代谢物的C_{max}和AUC与年轻的志愿者（18-45岁）相似。因此不需要依据年龄调整剂量。

性别

女性受试者的C_{max}和AUC比男性受试者高约40%~50%。C_{max}和AUC的性别差异是由于体重和生物利用度差异造成的，因此不需要依据性别调整剂量。

种族

米拉贝隆的药代动力学不受种族影响。

肾损伤

轻度肾损伤（eGFR-MDRD 60~89 ml/min/1.73 m²）的志愿者单次服用米拉贝隆100mg后，平均C_{max}和AUC与肾功能正常的志愿者相比分别升高6%和31%。中度肾损伤（eGFR-MDRD 30~59 ml/min/1.73 m²）的志愿者C_{max}和AUC分别升高23%和66%。重度肾损伤（eGFR-MDRD 15~29 ml/min/1.73 m²）的志愿者平均C_{max}和AUC分别升高92%和118%。在终末期肾病（GFR < 15 ml/min/1.73 m²或需要进行血液透析）患者中未进行过米拉贝隆研究。

肝损伤

轻度肝损伤（Child-Pugh分级A级）的志愿者单次服用米拉贝隆100mg之后，平均C_{max}和AUC与肝功能正常的志愿者相比分别升高9%和19%。中度肝损伤（Child-Pugh分级B级）的志愿者平均C_{max}和AUC分别升高175%和65%。在重度肝损伤（Child-Pugh分级C级）患者中未进行过米拉贝隆研究。

中国人群的药代动力学

米拉贝隆缓释片25mg或50mg在中国健康志愿者中单剂量和多剂量口服给药。

单剂量：

空腹状态下单剂量口服米拉贝隆缓释片 25mg 后，米拉贝隆被迅速吸收，给药后约 4 小时达峰浓度，C_{max} 均值为 9.701 ng/ml，AUC_{24h} 均值为 64.093 ng·h/ml，t_{1/2} 均值为 40.39h；

空腹状态下单剂量口服米拉贝隆缓释片 50mg 后，米拉贝隆被迅速吸收，给药后约 4 小时达峰浓度， $C_{\max}$ 均值为 37.125 ng/ml， AUC_{24h} 均值为 208.489 ng·h/ml， $t_{1/2}$ 均值为 41.3h。

多剂量：

进食条件下多剂量口服米拉贝隆缓释片 25mg，米拉贝隆被迅速吸收，在给药后 8 天内达到稳态。稳态时 $C_{\max}$ 均值是 8.236 ng/ml， AUC_{24h} 均值是 98.964 ng·h/ml。米拉贝隆达稳态时 $C_{\max}$ 和 AUC_{24h} 分别是多剂量给药第 1 天 $C_{\max}$ 和 AUC_{24h} 的约 1.8 和 2.9 倍；

进食条件下多剂量口服米拉贝隆缓释片 50 mg，米拉贝隆被迅速吸收，给药后 7 天内达到稳态。稳态时 $C_{\max}$ 均值是 32.590 ng/ml， AUC_{24h} 均值是 320.987 ng·h/ml。米拉贝隆达稳态时 $C_{\max}$ 和 AUC_{24h} 分别是多剂量给药第 1 天 $C_{\max}$ 和 AUC_{24h} 的约 2.3 和 3.1 倍。

【临床试验】

全球临床试验

三项为期 12 周的随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床试验评价了米拉贝隆用于膀胱过度活动症患者尿急、尿频和有/无尿失禁的疗效。患者平均年龄为 59 岁（18-95 岁），女性和男性患者分别占 72% 和 28%。48% 的受试者未接受过抗毒蕈碱药物治疗，52% 的受试者既往接受过抗毒蕈碱药物治疗。在一项试验中，495 例患者接受阳性对照药物（托特罗定缓释剂）治疗。

主要复合疗效指标为：依据 3 天排尿日志，（1）从基线到治疗结束时每 24 小时平均尿失禁次数的变化和（2）从基线到治疗结束时每 24 小时平均排尿次数的变化。对主要复合疗效指标和次要疗效指标的统计分析表明，米拉贝隆组的改善均显著优于安慰剂组（参见表 2 和 3）。

表 2：治疗结束时的主要复合疗效指标和次要疗效指标（汇总试验）

参数	汇总试验（046,047,074）	
	安慰剂	米拉贝隆缓释片 50mg
每 24 小时平均尿失禁次数（FAS-I）（主要复合疗效指标）		
n	878	862
基线均值	2.73	2.71
相对基线变化均值†	-1.10	-1.49
与安慰剂组均值差†	--	-0.40 (-0.58, -0.21)

(95%CI)		
p值	--	<0.001#
每24小时平均排尿次数（FAS）（主要复合疗效指标）		
n	1328	1324
基线均值	11.58	11.70
相对基线变化均值†	-1.20	-1.75
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	-0.55 (-0.75, -0.36)
p值	--	<0.001#
平均每次排尿量（ml）（FAS）（次要疗效指标）		
n	1328	1322
基线均值	159.2	159.0
相对基线变化均值†	9.4	21.4
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	11.9 (8.3, 15.5)
p值	--	<0.001#
平均尿急程度（FAS）（次要疗效指标）		
n	1325	1323
基线均值	2.39	2.42
相对基线变化均值†	-0.15	-0.26
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	-0.11 (-0.16, -0.07)
p值	--	<0.001#
每24小时平均急性尿失禁次数（FAS-I）（次要疗效指标）		
n	858	834
基线均值	2.42	2.42
相对基线变化均值†	-0.98	-1.38
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	-0.40 (-0.57, -0.23)
p值	--	<0.001#
每24小时平均3级或4级尿急次数（FAS）（次要疗效指标）		
n	1324	1320
基线均值	5.61	5.80
相对基线变化均值†	-1.29	-1.93
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	-0.64 (-0.89, -0.39)
p值	--	<0.001#
治疗满意度-视觉模拟评分量表（FAS）（次要疗效指标）		
n	1195	1189
基线均值	4.87	4.82

相对基线变化均值†	1.25	2.01
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	0.76 (0.52, 1.01)
p值	--	<0.001*

汇总试验包括试验046（欧洲/澳大利亚）、047（北美[NA]）和074（欧洲/NA）。

† 校正基线、性别和试验的最小二乘均值。

* 相对安慰剂组的优效性有统计学意义（显著性水平0.05）（未进行多重性调整）。

相对安慰剂组的优效性有统计学意义（显著性水平0.05）（进行多重性调整）。

FAS：全分析集，所有进行随机分组、接受至少1剂双盲研究药物治疗、在基线记录中有排尿测量结果，并且至少1次基线后访视记录中有排尿测量结果的患者。

FAS-I：FAS中基线记录中有至少1次尿失禁的子集。

CI：置信区间

表3：试验046、047和074治疗结束时的主要复合疗效指标和次要疗效指标

参数	试验046			试验047		试验074	
	安慰剂	米拉贝隆缓释片50mg	托特罗定缓释胶囊4mg	安慰剂	米拉贝隆缓释片50mg	安慰剂	米拉贝隆缓释片50mg
每24小时平均尿失禁次数（FAS-I）（主要复合疗效指标）							
n	291	293	300	325	312	262	257
基线均值	2.67	2.83	2.63	3.03	2.77	2.43	2.51
相对基线变化均值†	-1.17	-1.57	-1.27	-1.13	-1.47	-0.96	-1.38
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	-0.41	-0.10	--	-0.34	--	-0.42
95%置信区间	--	(-0.72, -0.09)	(-0.42, 0.21)	--	(-0.66, -0.03)	--	(-0.76, -0.08)
p值	--	0.003#	0.11	--	0.026#	--	0.001#
每24小时平均排尿次数（FAS）（主要复合疗效指标）							
n	480	473	475	433	425	415	426
基线均值	11.71	11.65	11.55	11.51	11.80	11.48	11.66
相对基线变化均值†	-1.34	-1.93	-1.59	-1.05	-1.66	-1.18	-1.60
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	-0.60	-0.25	--	-0.61	--	-0.42
95%置信区间	--	(-0.90, -0.29)	(-0.55, 0.06)	--	(-0.98, -0.24)	--	(-0.76, -0.08)
p值	--	<0.001#	0.11	--	0.001#	--	0.015#
平均每次排尿量（ml）（FAS）（次要疗效指标）							
n	480	472	475	433	424	415	426
基线均值	156.7	161.1	158.6	157.5	156.3	164.0	159.3

参数	试验046			试验047		试验074	
	安慰剂	米拉贝隆缓释片50mg	托特罗定缓释胶囊4mg	安慰剂	米拉贝隆缓释片50mg	安慰剂	米拉贝隆缓释片50mg
相对基线变化均值†	12.3	24.2	25.0	7.0	18.2	8.3	20.7
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	11.9	12.6	--	11.1	--	12.4
95%置信区间	--	(6.3, 17.4)	(7.1, 18.2)	--	(4.4, 17.9)	--	(6.3, 18.6)
p值	--	<0.001#	<0.001*	--	0.001#	--	<0.001#
平均尿急程度（FAS）（次要疗效指标）							
n	480	472	473	432	425	413	426
基线均值	2.37	2.40	2.41	2.45	2.45	2.36	2.41
相对基线变化均值†	-0.22	-0.31	-0.29	-0.08	-0.19	-0.15	-0.29
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	-0.09	-0.07	--	-0.11	--	-0.14
95%置信区间	--	(-0.17, -0.02)	(-0.15, 0.01)	--	(-0.18, -0.04)	--	(-0.22, -0.06)
p值	--	0.018*	0.085	--	0.004*	--	<0.001‡
每24小时平均急性尿失禁次数（FAS-I）（次要疗效指标）							
n	283	286	289	319	297	256	251
基线均值	2.43	2.52	2.37	2.56	2.42	2.24	2.33
相对基线变化均值†	-1.11	-1.46	-1.18	-0.89	-1.32	-0.95	-1.33
与安慰剂组均值差† (95%CI)	--	-0.35	-0.07	--	-0.43	--	-0.39
95%置信区间	--	(-0.65, -0.05)	(-0.38, 0.23)	--	(-0.72, -0.15)	--	(-0.69, -0.08)
p值	--	0.003*	0.26	--	0.005*	--	0.002‡
每24小时3级或4级尿急平均次数（FAS）（次要疗效指标）							
n	479	470	472	432	424	413	426
基线均值	5.78	5.72	5.79	5.61	5.90	5.42	5.80
相对基线变化均值†	-1.65	-2.25	-2.07	-0.82	-1.57	-1.35	-1.94
与安慰剂组均值差†	--	-0.60	-0.42	--	-0.75	--	-0.59

参数	试验046			试验047		试验074	
	安慰剂	米拉贝隆缓释片50mg	托特罗定缓释胶囊4mg	安慰剂	米拉贝隆缓释片50mg	安慰剂	米拉贝隆缓释片50mg
(95%CI)							
95%置信区间	--	(-1.02, -0.18)	(-0.84, -0.00)	--	(-1.20, -0.30)	--	(-1.01, -0.16)
p值	--	0.005*	0.050*	--	0.001*	--	0.007‡
治疗满意度-视觉模拟评分量表（FAS）（次要疗效指标）							
n	428	414	425	390	387	377	388
基线均值	4.11	3.95	3.87	5.5	5.4	5.13	5.13
相对基线变化均值†	1.89	2.55	2.44	0.7	1.5	1.05	1.88
与安慰剂组均值差†（95%CI）	--	0.66	0.55	--	0.8	--	0.83
95%置信区间	--	(0.25, 1.07)	(0.14, 0.95)	--	(0.4, 1.3)	--	(0.41, 1.25)
p值	--	0.001*	0.008*	--	<0.001*	--	<0.001*

† 校正基线、性别和地理区域的最小二乘均值。

* 相对安慰剂组的优效性有统计学意义（显著性水平0.05）（未进行多重性调整）。

相对安慰剂组的优效性有统计学意义（显著性水平0.05）（进行多重性调整）。

‡ 相对安慰剂组的优效性无统计学意义（显著性水平0.05）（进行多重性调整）。

FAS：全分析集，所有进行随机分组、接受至少1剂双盲研究药物治疗、在基线记录中有排尿测量结果，并且至少1次基线后访视记录中有排尿测量结果的患者。

FAS-I：FAS中基线记录中有至少1次尿失禁的子集。

米拉贝隆50mg每日一次，在第一个检测时间点第4周时有效，且疗效持续整个12周的治疗期。一项随机、阳性对照、长期试验显示，疗效可持续整个1年的治疗期。

健康相关生活质量指标的主观改善

在三项为期12周的双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验中，OAB患者使用米拉贝隆每日一次，在以下健康相关生活质量指标如治疗满意度和症状困扰方面，与安慰剂组相比有显著统计学意义的改善。

既往接受或未接受过抗毒蕈碱药物治疗的OAB患者的疗效

既往接受过和未接受过抗毒蕈碱药物治疗的OAB患者均表现出疗效。此外，米拉贝隆对于既往由于疗效不佳而停止抗毒蕈碱药物治疗的OAB患者有效。

亚洲临床试验（178-CL-090，包括中国患者）

一项为期12周的随机、双盲、对照的多中心III期临床试验评价了米拉贝隆缓释片在亚洲膀胱过度活动症患者（共1126例患者，包括344例中国患者）中的有效性和安全性。

- 亚洲整体人群有效性

结果：

- 主要疗效指标（自基线到末次访视的每24小时平均排尿次数的变化）在安慰剂组和米拉贝隆缓释片50mg组分别为-1.69和-2.12。米拉贝隆缓释片50mg组和安慰剂组间的校正均值差（95% CI）为-0.57（-1.04， -0.09），有统计学意义（P=0.019）。

- 中国亚组人群有效性

结果

- 主要疗效指标（自基线到末次访视每24小时平均排尿次数的平均变化）在安慰剂组和米拉贝隆缓释片50 mg组分别为-2.16和-2.90。

【药理毒理】

药理作用

米拉贝隆为选择性 β_3 肾上腺素受体激动剂，通过作用于膀胱组织，使膀胱平滑肌松弛。

毒理研究

遗传毒性：

米拉贝隆Ames试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

米拉贝隆在亚致死剂量水平（相应的人体等效剂量比最大人体推荐剂量MRHD高19倍）未见对生育力有明显影响，300mg/kg剂量可见母体毒性（包括死亡、活动能力降低、皮毛污染、流泪、震颤、体重与摄食量降低）以及动情间期延长、黄体数量、着床数量及存活胎仔数量降低。

雌性大鼠在器官形成期内给予米拉贝隆，100mg/kg以上剂量可见跖骨骨化数量较低，波状肋骨的发生率较高。300mg/kg剂量可见存活胎仔的体重、胸骨节、骶骨与尾椎骨骨化的数量较低，骨骼异常、主肩胛骨弯曲及尺骨与挠骨弯

曲的发生率较高。妊娠兔经口给予米拉贝隆，全身暴露量达MHRD的36倍时，主要可见心脏畸形（主动脉扩张、心脏肥大）。此外，兔全身暴露量达到MHRD的14倍时可见肺畸形（肺副叶缺损）和胚胎植入后丢失率增加。

大鼠全身暴露量达MHRD的22倍时，可见可逆的对骨化作用的影响（波状肋骨，骨化延迟，胸骨、掌骨和跖骨骨化数减少）。在母体毒性剂量时可见胚胎毒性。兔中观察到的心血管畸形是通过 β 1-肾上腺素受体活化介导的。

大鼠给药后4小时，母体化合物和/或其代谢物可分泌至乳汁，其浓度约为血浆的1.7倍。

致癌性：

米拉贝隆在大鼠和小鼠中进行了两年的经口给药致癌性试验。雄性大鼠给药剂量为0、12.5、25或50 mg/kg/天，雌性大鼠和两种性别的小鼠给药剂量为0、25、50或100 mg/kg/天。大鼠和小鼠米拉贝隆全身暴露量分别高于人50mg剂量用药时的38~45倍和21~38倍，未见潜在的致癌性。

【贮藏】

密封，10-30℃保存。

【包装】

双铝泡罩包装，25mg：10片/盒。

双铝泡罩包装，50mg：10片/盒，30片/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20160189

【批准文号】

25mg：国药准字 HJ20171305 50mg：国药准字 HJ20171306

【上市许可持有人】

名称：Astellas Pharma Europe B.V.

注册地址：Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands

【生产企业】

企业名称：Avara Pharmaceutical Technologies Inc.

生产地址：3300 Marshall Avenue, Norman, OK 73072, USA

【包装厂名称】

名称：Delpharm Meppel B.V.

包装厂地址：Hogemaat 2, 7942 JG Meppel, The Netherlands

【分装企业】

企业名称：安斯泰来制药（中国）有限公司

分装地址：沈阳经济技术开发区 10 号路 6 甲 3 号

邮政编码：110027

电话号码：（024）25814488

传真号码：（024）25815211

【境内联系人】

企业名称：安斯泰来（中国）投资有限公司

地址：北京市朝阳区建国门外大街8号楼27层2302单元27010室

邮政编码：100022

电话号码：400-0856-799（产品咨询）

传真号码：（010）85214900

安斯泰来制药（中国）有限公司