

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3  
聯絡人員：陳小姐  
聯絡電話：02-25700064 分機：23255  
聯絡傳真：02-25798587  
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人\*

發文日期：中華民國111年07月27日

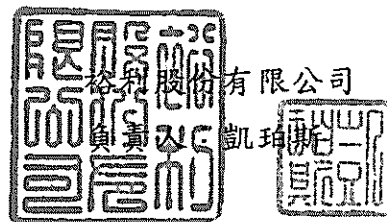
發文字號：111 裕字-第001141號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳般格翰股份有限公司之藥品「Spiolto Respimat, Solution for Inhalation (適倍樂 舒沛噴 吸入劑)」(衛部藥輸字第026735號)外盒及仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳般格翰股份有限公司之藥品「Spiolto Respimat, Solution for Inhalation (適倍樂 舒沛噴 吸入劑)」(衛部藥輸字第026735號)，承蒙 貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號202054起外盒及仿單變更，變更前後對照表詳如附件。
- 三、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文及相關附件。



**台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函**

地 址：台北市民生東路三段 2 號 12 樓  
承辦人：黃柏儒  
電 話：02-25032636

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 111 年 7 月 27 日

發文字號：(111) 百總字第 121 號

附 件：

請 貴公司函轉 「Spiolto Respimat<sup>®</sup>, Solution for Inhalation 適倍樂舒沛噴吸入劑」外盒及仿單變更一案，行文內容如下：

主旨： 有關「Spiolto Respimat<sup>®</sup>, Solution for Inhalation 適倍樂舒沛噴吸入劑」之外盒及仿單變更通知，說明如下，請查照！

說明：

- 一、 承蒙 貴院支持與採購 Spiolto Respimat<sup>®</sup>, Solution for Inhalation (即適倍樂舒沛噴吸入劑，以下簡稱為『本產品』)，謹此致上十二萬分謝意。
- 二、 本產品外盒及仿單變更，變更後之新包裝(批號為 202054) 將陸續供應至 貴院使用。
- 三、 請參考變更前後對照表(如附件)。
- 四、 感謝貴院諒解因本產品外盒及仿單變更所帶來之不便。
- 五、 前述說明若有其他疑問與意見，尚請不吝來電賜教。

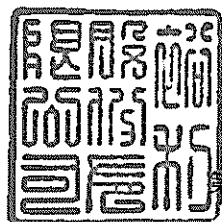
敬祝醫安！

內文至此

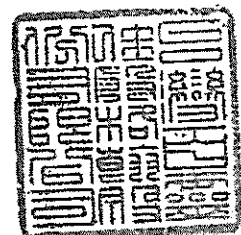
敬祝商祈

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

代表人：邱建誌

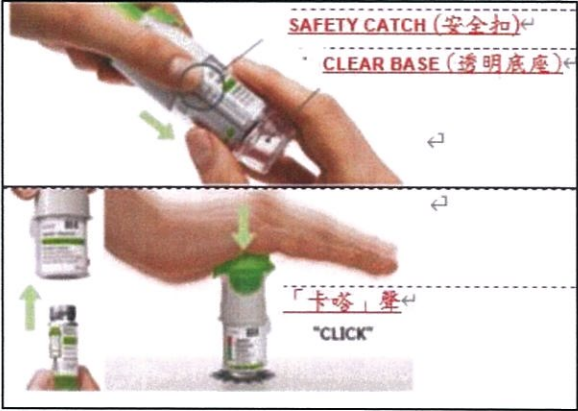


第1頁

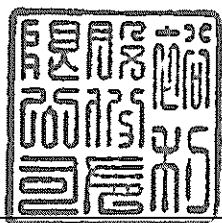


仿單變更前後比對表

仿單段落	變更前仿單	變更後仿單
5.1 藥效學性質: 急性惡化	大部分病人是男性(71.4%)和 <b>高加索人</b> (79.3%)。平均年齡為 66.4 歲，使用支氣管擴張劑後的 FEV1 平均值為 1.187 L(SD 0.381)，29.4%的病人具有臨床重大的心血管病史。	大部分病人是男性(71.4%)和 <b>白種人</b> (79.3%)。平均年齡為 66.4 歲，使用支氣管擴張劑後的 FEV1 平均值為 1.187 L(SD 0.381)，29.4%的病人具有臨床重大的心血管病史。
5.1 藥效學性質: 健康相關生活品質	<p>聖喬治呼吸問卷(SGRQ)總分降低，顯示出 SPIOLTO RESPIMAT 可改善健康相關生活品質。在 24 週之後[試驗 1 與試驗 2]，相較於 tiotropium 5 mcg 和 olodaterol 5 mcg，SPIOLTO RESPIMAT 組的 SGRQ 總分的平均值獲得統計上顯著的改善(表 5)</p> <p>表 5：治療 24 週之後的 SGRQ 總分(試驗 1 與試驗 2)</p>	<p>聖喬治呼吸問卷(SGRQ)總分降低，顯示出 SPIOLTO RESPIMAT 可改善健康相關生活品質。在 24 週之後[試驗 1 與試驗 2]，相較於 tiotropium 5 mcg 和 olodaterol 5 mcg，SPIOLTO RESPIMAT 組的 SGRQ 總分的平均值獲得統計上顯著的改善(表 4)</p> <p>表 4：治療 24 週之後的 SGRQ 總分(試驗 1 與試驗 2)</p>
病人之使用與操作說明	<p>圖中紅色文字為變更資訊。</p> <p><b>病人之使用與操作說明</b></p> <p><b>SPIOLTO RESPIMAT (tiotropium bromide 和 olodaterol)</b> – 在開始使用 SPIOLTO RESPIMAT 前請閱讀使用與操作說明。</p>  <p>您每天只需使用此吸入器一次。每一次使用吸入器時請噴 2 下。</p> <p>(A) 蓋子 (B) 口含器 (C) 通氣孔 (D) 給藥按鈕  (E) 安全扣 (F) 透明底座 (G) <b>穿刺裝置藥罐</b> (H) <b>穿刺裝置藥罐</b></p>	
病人之使用與操作說明: SPIOLTO RESPIMAT 吸入器與 SPIOLTO	<p>--</p> <p>拋棄式 RESPIMAT 是一種吸入裝置，可產生慢速移動的氣霧供病人吸入  拋棄式 RESPIMAT 是供單一病人多次使用的裝置。</p> 	

RESPIMAT 藥罐		
病人之使用與操作說明：初次使用	<p><b>2. 插入藥罐</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>將藥罐(G)的窄端推向吸入器，直到發出「卡嗒」聲。</li> </ul> <p>將吸入器放在堅固表面上，並扎實地下壓，將藥罐推入吸入器(直到發出「卡嗒」聲)，以確保藥罐已完全裝入吸入器。</p>	<p><b>2. 插入藥罐</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>將藥罐(H)的窄端推向吸入器，直到發出「卡嗒」聲。</li> </ul> <p>將吸入器放在堅固表面上，並扎實地下壓，將藥罐推入吸入器(直到發出「卡嗒」聲)，以確保藥罐已完全裝入吸入器。</p>
病人之使用與操作說明：初次使用及 SPIOLTO® RESPIMAT® 吸入器的每日使用步驟	<p>使用說明圖示新增中文註解，詳細資訊請見完整仿單。</p> <p>範例：</p> 	
病人之使用與操作說明：SPIOLTO® RESPIMAT® 吸入器的每日使用步驟	<p><b>按壓</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>慢慢地將肺中空氣完全呼出。</li> <li>緊閉雙唇含住口含器但勿遮住通氣孔(C)。</li> <li>通過口腔緩慢深呼吸時，按下給藥按鈕(D)並繼續呼吸。</li> <li>屏住呼吸10秒或儘可能地延長舒適的屏氣時間。</li> <li>重複步驟旋轉、打開、按壓共2次。</li> </ul>	<p><b>按壓</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>慢慢地將肺中空氣完全呼出。</li> <li>緊閉雙唇含住口含器但勿遮住通氣孔(C)。</li> <li>通過口腔緩慢深呼吸時，按下給藥按鈕(D)並繼續呼吸。</li> <li>屏住呼吸10秒或儘可能地延長舒適的屏氣時間。</li> <li>重複步驟旋轉、打開、按壓共2次。</li> <li><b>蓋上蓋子直到下次再使用 SPIOLTO RESPIMAT吸入劑。</b></li> </ul>
嚴重事件	<p>---</p> <p><b>嚴重事件</b></p> <p>如果您出現與本裝置有關的任何嚴重事件，請告知您的醫生或藥師。您也可以直接向百靈佳殷格翰公司通報嚴重事件，或透過食品藥物管理署藥物食品化妝品上市後品質管理系統 (<a href="https://qms.fda.gov.tw/">https://qms.fda.gov.tw/</a>) 通報。藉由通報嚴重事件，您能幫助提供更多與此裝置有關的安全性資訊。</p>	

<p>核准版次及日期</p>	<p>R1g/UK/SPC/a 16/06/2015</p> <p>05 Oct 2018</p> <p>修訂時間：2020年04月</p> <p>核定時間：2020年10月</p>	<p>R1g/UK/SPC/a 16/06/2015</p> <p>19 MAR 2021</p> <p>修訂時間：2021年07月</p> <p>核定時間：2021年09月</p>
<p>常見問題</p>	<p>--</p>	<p>常見問題</p> <p><u>無法將藥罐夠深地插入。</u></p> <p>插入藥罐之前，您是否不慎轉動了透明底座？請打開蓋子，按壓給藥按鈕，再插入藥罐。</p> <p>您是否用藥罐較寬的一端插入？請以藥罐較窄的一端插入。</p> <p><u>我無法按下給藥按鈕。</u></p> <p>您是否有轉動透明底座？如果沒有，請轉動透明底座，直到聽到咔嗒聲（半圈）。</p> <p>RESPIMAT上的劑量顯示計是否指向0？RESPIMAT吸入器會在噴60次之後自動鎖住。請組裝並使用新的RESPIMAT吸入器。</p> <p><u>我無法轉動透明底座。</u></p> <p>您是否已轉動透明底座？如果透明底座已經轉動，請依照「每日使用步驟」所述的「打開」和「按壓」步驟用藥。</p> <p>RESPIMAT上的劑量顯示計是否指向0？RESPIMAT吸入器會在噴60次之後自動鎖住。請使用新的RESPIMAT吸入器。</p> <p><u>RESPIMAT上的劑量顯示計太早達到0。</u></p> <p>您是否依照指示來使用RESPIMAT（每日一次，每次噴兩下）？如果每日使用一次，每次噴兩下，RESPIMAT可持續使用30天。</p> <p>插入藥罐之前，您是否轉動透明底座？無論是否插入藥罐，透明底座每轉動一圈，劑量顯示計都會計數。</p> <p>您是否經常為了檢查RESPIMAT是否正常運作而向空中噴藥？在您準備好RESPIMAT之後，如果每天使用，就不需要進行噴藥檢測。</p> <p>您是否將藥罐插入使用過的RESPIMAT中？新的藥罐必須插入新的</p>



RESPIMAT。

我的RESPIMAT會自動噴藥。

在您轉動透明底座時，蓋子是否已經打開？請蓋上蓋子，然後轉動透明底座。

在您轉動透明底座時，是否按下給藥按鈕？請蓋上蓋子，蓋住給藥按鈕，然後轉動透明底座。

轉動透明底座時，您是否在聽到咔嗒聲之前就停止轉動？請轉動透明底座，一直到聽見咔嗒聲（半圈）。

我的RESPIMAT無法噴藥。

您有插入藥罐嗎？如果沒有，請插入藥罐。

插入藥罐之後，您重複轉動、打開、按壓步驟的次數是否少於3次？如「初次使用的準備步驟」中第4至6步驟所示，插入藥罐之後，請重複轉動、打開、按壓步驟三次。

RESPIMAT上的劑量顯示計是否指向0？如果劑量顯示計指向0，表示您已用完所有的藥物，吸入器已被鎖住。

組裝好 RESPIMAT 之後，請勿取下透明底座或藥罐。

新的藥罐必須插入新的 RESPIMAT。

如果您有任何其他問題，請向您的醫生或藥師詢問。

CE 0123

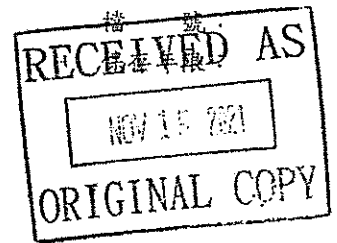
外盒變更前後比對表

變更前外盒	變更後外盒
<p><b>INHALATION USE</b></p> <p>Read the package leaflet before use Keep out of the sight and reach of children In-use shelf life: 3 months Do not freeze</p> <p><b>Insert cartridge in the Respimat Inhaler before first use</b></p>  <p>Spiolto® Respimat® Inhaler</p> <p><b>適倍樂® 舒沛噴® 吸入劑</b> 衛部藥輸字第 026735 號 本藥須由醫師處方使用 台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 台北市中山區民生東路三段2號12樓</p>  <p>4 716675 110321</p> 	<p><b>INHALATION USE</b></p> <p>Read the package leaflet before use Keep out of the sight and reach of children In-use shelf life: 3 months Do not freeze</p> <p><b>Insert cartridge in the Respimat Inhaler before first use</b></p>  <p>Spiolto® Respimat® Inhaler</p> <p><b>適倍樂® 舒沛噴® 吸入劑</b> 衛部藥輸字第 026735 號 本藥須由醫師處方使用 台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 台北市中山區民生東路三段2號12樓</p>  <p>4 716675 110321</p>  <p>使用說明請 掃描QR code</p>

\*為製作變更比對表僅擷取部分外盒資訊，請以完整外盒為主。



正本



衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號  
傳 真：(02)2653-2071  
聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-8000#7421  
電子郵件信箱：

104  
台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國110年11月10日  
發文字號：衛授食字第1101495758號  
速別：普通件  
密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本1份

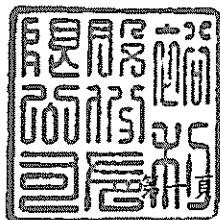
主旨：貴公司申請「適倍樂 舒沛噴 吸入劑(Spiolto Respimat, Solution for Inhalation)」(衛部藥輸字第026735號)仿單變更一案(案號：1101495758)，本部同意，隨函檢還仿單核定本，請查照。

說明：

- 一、復貴公司110年7月26日110百(登)字第174號藥品變更登記申請書及110年11月3日(110)百登字第258號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人高挺凱聯絡，電話：02-8170-6000#522，電子信箱：tkkao785@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司  
副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



裝

訂

線



正本

檔 號：  
保存年限：

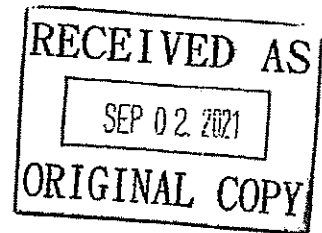
衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號  
傳 真：  
聯絡人及電話：林佩箴(02)2787-8459  
電子郵件信箱：peichen28@fda.gov.tw

104  
台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國110年8月31日  
發文字號：衛授食字第1101495760號  
速別：普通件  
密等及解密條件或保密期限：



附件：

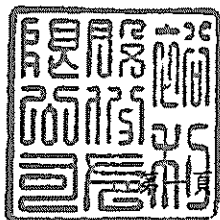
主旨：有關貴公司申請藥品許可證「適倍樂舒沛噴吸入劑」  
(衛部藥輸字第026735號)外盒變更一案(案號：  
1101495760)，本部同意，請查照。

說明：

- 一、復貴公司110年7月27日110百(登)字第175號藥品變更登記申請書。
- 二、核准變更項目：外盒。
- 三、外盒核定本另行郵寄寄出。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司  
副本：

部長陳時中



適倍樂<sup>®</sup>舒沛噴<sup>®</sup>吸入劑  
Spiolto<sup>®</sup> Respimat<sup>®</sup>, Solution for Inhalation

衛新藥字第 026735 號

1 藥品名稱  
適倍樂舒沛噴吸入劑  
SPIOLTO RESPIMAT Solution for Inhalation

2 定性與定量成分  
每噴一次含 tiotropium 2.5mcg 和 olodaterol 2.5mcg，相當於 tiotropium bromide monohydrate 3.124mcg 和 olodaterol hydrochloride 2.736 mcg。

瓶子的實際劑量為病人使用吸入器吸入後的劑量。

具有已知作用的賦形劑：本藥品每噴含有氯化苄二吡啶鎂(benzalkonium chloride) 0.0011mg。  
完整的賦形劑清單請見第 6.1 節。

3 劑型  
吸入性溶液  
澄清、無色之吸入劑溶液

4 臨床性質  
4.1 適應症  
適用於慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之長期維持治療法。

4.2 用法用量  
本藥須由醫師使用  
劑量學  
本藥品僅供吸入使用，藥罐僅能插入 RESPIMAT 吸入器中使用。  
每劑藥物為按壓 RESPIMAT 吸入器二次噴藥。

成人  
建議劑量為 5mcg tiotropium 和 5mcg olodaterol，每日同一時間以 RESPIMAT 吸入器吸入一次，每次按壓二次噴藥。

用量不可超過建議劑量。

老年族群  
老年病人可依建議劑量使用 SPIOLTO RESPIMAT。

腎功能不全與肝功能不全病人  
SPIOLTO RESPIMAT 中的 tiotropium 主要是經由腎臟排泄，而 olodaterol 主要是經由肝臟代謝。

腎功能不全病人  
輕度與中度肝功能不全病人可依建議劑量使用 SPIOLTO RESPIMAT。

目前尚無 olodaterol 用於重度肝功能不全病人的相關數據。

腎功能不全病人  
腎功能不全病人可依建議劑量使用 SPIOLTO RESPIMAT。  
對於中度至重度腎功能不全(肌酸酐清除率 ≤ 50 ml/min)的病人，請見第 4.4 與 5.2 節。  
SPIOLTO RESPIMAT 含有 olodaterol，在重度腎功能不全病人使用 olodaterol 的經驗極有限。

兒童族群  
兒童病人 (18 歲以下)通常不會使用 SPIOLTO RESPIMAT。

用法  
為確保正確使用本藥品，醫生或其他醫護人員應為病人示範如何使用吸入器。

4.3 禁忌  
對其活性物質或列於第 6.1 節之任何賦形劑過敏。  
曾經對 atropine 或其衍生物(如 ipratropium 或 oxitropium)過敏。

4.4 特殊警語與注意事項  
危險  
SPIOLTO RESPIMAT 不可用於氣喘病人，尚無研究探討 SPIOLTO RESPIMAT 用於氣喘病人的療效及安全性。

不可作為急救使用  
SPIOLTO RESPIMAT 不適用於急性支氣管痙攣的治療(亦即做為救援療法)。

反常性支氣管痙攣(Paradoxical bronchospasm)  
一如其他吸入性藥物，SPIOLTO RESPIMAT 可能造成致命的反常性支氣管痙攣。若發生反常性支氣管痙攣，應立即停用 SPIOLTO RESPIMAT，而以其他療法取代。

與 tiotropium 相關的抗膽鹼作用

缺血性青光眼、攝護腺肥大或膀胱頸阻塞  
由於 tiotropium 具有抗膽鹼活性，缺血性青光眼、攝護腺肥大或膀胱頸阻塞的病人應小心使用 SPIOLTO RESPIMAT。

眼睛症狀  
病人應小心避免藥噴霧進入眼睛。應告知病人這樣可能導致藥物沉積或青光眼惡化，眼睛疼痛或眼睛不舒服、暫時性視障、與充血性結膜炎所造成之紅眼有關之視覺上有光影或多影影像、及角膜炎。若合併發生任何以上眼睛症狀，應立即停止使用 SPIOLTO RESPIMAT 並請眼科醫生。

蛀牙  
抗膽鹼治療時曾觀察到口乾現象，而長期口乾可能與蛀牙有關。

腎功能不全病人  
由於中至重度腎功能不全病人(肌酸酐清除率 ≤ 50 mL/min)血液中的 tiotropium 濃度隨腎功能下降而增高，因此僅在預期並處超過潛在風險時方可使用 SPIOLTO RESPIMAT。目前尚無在重度腎功能不全病人長期使用的經驗(請見第 5.2 節)。

心血管作用  
SPIOLTO RESPIMAT 在前一年期間曾有心肌梗塞病史、有不穩定型或危及生命之心律不整、前一年期間因心臟衰竭住院或有缺血性心悸過速(>100 次/分鐘)診斷之病人的使用經驗極有限，因為臨床試驗中皆排除這些病人。在這些病人族群使用 SPIOLTO RESPIMAT 時應特別謹慎。

一如其他的 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑，olodaterol 可在某些病人身上產生臨床顯著的血管作用，此可由脈搏速率、血壓及/或血容量值升高得知。若發生此類作用，可能必須中斷治療。此外，過去曾有通報，β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑可使病人的心電圖(ECG)產生變化，例如 T 波變平以及 ST 段下降，但這些發現的臨床重要性仍不明。

長效型 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑用於以下病人時，應特別謹慎：心血管疾病(尤其缺血性心臟病、重度心臟代償失調、心律不整、肥厚性阻塞型心臟病變、高血壓及動脈瘤)病人、癲癇症或甲狀腺毒症(hyroidicosis)病人、已知或疑似 QT 間隔延長(例如 QT>0.44 秒)的病人、以及對擬交感胺類(sympathomimetic amines)有異常反應的病人。

低血鉀症(Hypokalaemia)  
β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑可能在某些病人身上引發顯著的低血鉀症，可能進而導致不良的心血管作用。血清中鉀減少之現象通常屬於暫時性，無須進行補充。在重度 COPD 病人，低血鉀症可能因缺氧與併用療法(請見第 4.5 節)而惡化，而這可能增加心律失常的發生機會。

高血糖(Hyperglycaemia)  
吸入高劑量 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑可能導致血糖增高。

癌症  
若計畫進行手術而使用齒化碳化合物(halogenated hydrocarbon)類麻醉劑，因為對 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑類支氣管擴張劑產生不良心臟作用的可能性增加，因此必須特別謹慎。

SPIOLTO RESPIMAT 不可與任何其他含有長效性 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑的藥物併用。對於已在規律(例如，一天四次)使用吸入性短效型 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑的病人，務必請他們僅在發生急性呼吸症狀時，才可使用此類藥物進行症狀緩解。

SPIOLTO RESPIMAT 的使用頻率不可超過一天一次。

過敏  
一如所有的藥物，在使用 SPIOLTO RESPIMAT 後，有可能會發生立即性的過敏反應。

賦形劑

氯化苄二吡啶鎂(benzalkonium chloride)可能會造成喘急(wheezing)和呼吸困難。較低病人發生這些不良事件的風險增加。

4.5 與其他藥品之交互作用以及其他形式之交互作用  
雖然尚未針對 SPIOLTO RESPIMAT 與其他藥物之間的體內藥物交互作用進行正式的研究，但吸入性 SPIOLTO RESPIMAT 曾與其他 COPD 藥品(包括短效性擬交感神經性支氣管擴張劑與吸入性皮質類固醇)同時使用，且無藥物交互作用的臨床證據。

抗膽鹼藥物  
尚未針對 SPIOLTO RESPIMAT 的成分 tiotropium bromide 與其他含抗膽鹼藥物的併用狀況進行研究，因此不建議其併用。

腎上腺素性藥(Adrenergic agents)  
同時使用其他腎上腺素性藥(單獨使用或作為合併療法的一部分使用)可能增加 SPIOLTO RESPIMAT 的不良作用。

Xanthine 衍生物、類固醇或利尿劑  
與 Xanthine 衍生物、類固醇或非留體抗炎藥併用可能增加腎上腺素受體促效劑之任何低鉀血症作用的風險(請見第 4.4 節)。

β<sub>1</sub>-阻斷劑  
β<sub>2</sub>-腎上腺素受體阻斷劑可能減弱或拮抗 olodaterol 的作用。可考慮具有心臟選擇性的 β<sub>1</sub>-阻斷劑，但使用時應謹慎。

MAO 抑制劑與三環抗憂鬱藥物、QTc 延長藥物  
單胺氧化酶抑制劑或三環抗憂鬱藥物或其他已知可延長 QTc 間隔的藥物皆有增加 SPIOLTO RESPIMAT 之心血管系統作用的風險。

藥物動力學之藥物交互作用  
在與 fluconazole (作為 CYP2C9 抑制劑的代表)併用的藥物交互作用研究中，未觀察到其對 olodaterol 的全身性暴露量有相關作用。

併用強效的 P-gp 與 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole 時，olodaterol 的全身性暴露量會增加約 70%，無須調整 SPIOLTO RESPIMAT 的劑量。

若研究顯示，在臨床使用時可達到的血液濃度下，olodaterol 不會抑制 CYP 酵素或藥物轉運蛋白。

4.6 生育力、懷孕與哺乳  
懷孕

關於 tiotropium 於孕婦的使用經驗，目前相關資料十分有限。臨床前研究並未顯示 tiotropium 在臨床相關的劑量下，可能具有生殖毒性而造成直接或間接的傷害(請見第 3.3 節)。



目前尚無 olodaterol 在孕婦中使用的相關臨床資料。Olodaterol 的臨床試驗顯示，在較治療劑量高出多倍的劑量下，會出現 β-腎上腺素受體促效劑的典型作用(請見第 5.3 節)。

作為防範措施，建議懷孕期間應避免使用 SPIOLTO RESPIMAT。

如同其他 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑，SPIOLTO RESPIMAT 所含成分 olodaterol 對於子宮平滑肌具有鬆弛作用，因此可能對分娩過程具抑制作用。

**噴乳**

目前尚無 tiotropium 及/或 olodaterol 在授乳婦女使用的相關臨床資料。

Tiotropium 和 olodaterol 的動物實驗發現，在泌乳大鼠的乳汁中可偵測到本藥物及/或其代謝產物，但不清楚 tiotropium 及/或 olodaterol 是否可分泌至人乳。

在決定是否繼續/停止噴乳或繼續/停止 SPIOLTO RESPIMAT 治療時，應考量噴乳對嬰兒的益處與 SPIOLTO RESPIMAT 治療對婦女的益處。

**生育力**

目前尚無 tiotropium 和 olodaterol 或兩成分併用對生育力之影響的相關臨床資料。以個別成分 tiotropium 和 olodaterol 進行的臨床前研究顯示，其對生育力無不良作用(請見第 5.3 節)。

**4.7 對駕駛和操作機器能力之影響**

尚無本藥對駕駛和操作機器能力之影響的研究。

然而，應告知病人，SPIOLTO RESPIMAT 的使用經驗中曾有病人出現眩暈和視力模糊的報告，因此在開車或操作機器時，應特別謹慎。若病人發生上述症狀，應即避免從事可能具危險性的工作，例如駕駛或操作機器。

**4.8 不良作用**

**a. 安全性概要**

所列之不良作用有許多可歸因於 SPIOLTO RESPIMAT 之成分 tiotropium bromide 的抗膽鹼性質或 olodaterol 的 β<sub>2</sub>-腎上腺素性質。

**b. 不良反應摘要表**

下列不良作用之發生頻率係根據 8 項針對 COPD 患者所進行之活性劑或安慰劑對照、平行組別之臨床試驗(治療期 4 至 52 週不等)中，在 tiotropium 5 mcg/olodaterol 5mcg 劑量組(5646 位受試者)所觀察到的不良藥物反應(亦即可歸因於 SPIOLTO RESPIMAT 的副作用)之組合發生率。

下表為所有 SPIOLTO RESPIMAT 臨床試驗中所通報之依系統器官類別分列的不良反應。

這也包括先前單獨使用任一個別成分所通報的所有不良反應。

發生頻率係以下列慣用定義：

經常見(≥1/10)；常見(≥1/100 至 <1/10)；不常見(≥1/1,000 至 <1/100)；罕見(≥1/10,000 至 <1/1,000)；罕見見(<1/10,000)；未知(無法從現有資料估計)

系統器官類別	不良反應	發生頻率
感染與寄生蟲感染	鼻咽炎	未知
代謝與營養方面異常	脫水	未知
神經系統異常	眩暈	不常見
	失眠	罕見
	頭痛	不常見
眼睛視力方面異常	視力模糊	罕見
	青光眼	未知
	眼內壓上升	未知
心臟方面異常	心房顫動	罕見
	心悸	罕見
	心悸過速	不常見
	上心室性心悸過速	罕見
血管異常	高血壓	罕見
呼吸、胸膈及縱膈異常	咳嗽	不常見
	發聲困難	不常見
	鼻出血	罕見
	喉炎	罕見
	咽喉炎	罕見
	支氣管痙攣	罕見
	鼻竇炎	未知
胃腸消化系統異常	口乾	不常見
	便秘	罕見
	牙齦炎	罕見
	噁心	罕見
	口咽念珠菌感染	罕見
	腸阻塞	未知
	痙攣性腸阻塞	未知
	蛀牙	未知
	吞嚥困難	未知
	胃食道逆流疾病	未知
舌炎	未知	

皮膚與皮下組織異常、免疫系統異常	口腔炎	罕見
	血管性水腫	罕見
	荨麻疹	罕見
	過敏	罕見
	搔癢	罕見
	全身性過敏性反應	未知
	皮膚疹	罕見
肌肉骨骼與結締組織異常	背痛 <sup>1</sup>	罕見
	關節痛	罕見
	關節腫大	罕見
腎臟與泌尿系統異常	尿潴留	罕見
	排尿疼痛	罕見
	泌尿道感染	罕見

<sup>1</sup>使用 SPIOLTO RESPIMAT 時常通報，但使用個別成分時並未通報的不良作用

**c. 重要不良反應說明**

SPIOLTO RESPIMAT 的性質為其 tiotropium 與 olodaterol 成分之抗膽鹼與 β<sub>2</sub>-腎上腺素能性質的結合。

**抗膽鹼藥物之不良反應狀況**

在為期 52 週的長期 SPIOLTO RESPIMAT 臨床試驗中，最常觀察到的抗膽鹼不良作用為口乾，其在 SPIOLTO RESPIMAT 治療組的發生率約 1.3%。在 tiotropium 5 mcg 組與 olodaterol 5 mcg 組則分別為 1.7% 與 1%。SPIOLTO RESPIMAT 治療組有 2/4,968 (0.04%) 受試者因口乾而停止用藥。

與抗膽鹼作用相關的嚴重不良作用包括青光眼、便秘、腸阻塞(包括痙攣性腸阻塞)與尿滯留。

**β<sub>2</sub>-腎上腺素藥物之不良反應狀況**

SPIOLTO RESPIMAT 的成分 olodaterol 屬於長效型 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑藥物，因此亦應注意與 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑藥物有關之其他不良作用(未列於上者)的發生風險，例如心悸不整、心臟衰竭、心絞痛、低血壓、顫抖、緊張不安、肌肉痙攣、疲勞、身體不適、低血鉀症、高血糖與代謝性酸中毒。

**d. 其他特殊族群**

抗膽鹼作用可能隨年齡增加而增強。

**疑似不良反應之通報**

使用藥品後的疑似不良反應通報非常重要，可藉以繼續監測藥品的益處/風險平衡。發現人員請透過 <http://adr.fda.gov.tw> 網站通報任何疑似的不良反應。

**4.9 用藥過量**

與 SPIOLTO RESPIMAT 用藥過量相關的資訊極有限。SPIOLTO RESPIMAT 曾針對 COPD 病人進行高達 5mcg / 10mcg(tiotropium/olodaterol) 的研究，亦曾針對健康受試者進行高達 10mcg/ 40mcg(tiotropium/olodaterol) 的研究；皆未觀察到具有臨床重要性的作用。用藥過量可能導致 tiotropium 的抗蕁毒作用加重，與/或 olodaterol 的 β<sub>2</sub> 促效劑作用加重。

**症狀**

在試驗中 tiotropium 之用藥過量劑量的 tiotropium 可能導致抗膽鹼性症狀及症狀發生。

不過，健康自願受試者在吸入單劑高達 340mcg 的 tiotropium bromide 之後，未發生全身性抗膽鹼性不良作用。此外，健康自願受試者在使用高達 40mcg 的 tiotropium 吸入劑 14 天之後，除了口乾/喉乾乾燥與鼻黏膜乾燥以外，未觀察到相關不良事件，唯一的例外為從第 7 天開始唾液量明顯減少。

**β<sub>2</sub>-促效劑 olodaterol 之用藥過量**

Olodaterol 用藥過量可能導致 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑的典型作用加重，例如心臟缺血、高血壓或低血壓、心悸過速、心悸不整、心悸、失眠、緊張不安、失眠、焦慮、頭痛、顫抖、口乾、肌肉痙攣、噁心、疲勞、身體不適、低血鉀症、高血糖與代謝性酸中毒。

**用藥過量之治療**

應立即中斷 SPIOLTO RESPIMAT 治療，並給予支持性治療與症狀治療。嚴重的病例應住院接受治療。可考慮使用心臟選擇性 β<sub>2</sub>-阻斷劑，但務必非常謹慎，因為使用 β<sub>2</sub>-腎上腺素阻斷劑藥物可能引發支氣管痙攣。

**5 藥理學性質**

**5.1 藥效學性質**

**藥物類別：**

慢性呼吸系統疾病治療用藥，含腎上腺素性藥物及抗膽鹼劑。

ATC 代碼：R03AL06

**作用機轉**

**SPIOLTO RESPIMAT**

SPIOLTO RESPIMAT 為含有 tiotropium(一種長效型蕁毒受體拮抗劑)和 olodaterol(一種長效型 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑)(LAMA/LABA)的固定劑量複合吸入性溶液，以 SPIOLTO RESPIMAT soft mist 吸入器投藥。

此兩種活性成分由於具有不同的作用機轉，因此可帶來加成性支氣管擴張效果。因為中央呼吸道有較多蕁毒受體，而 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體則在周邊呼吸道表現較多，因此併用 tiotropium 與 olodaterol 應可在肺臟的所有部位提供最理想的支氣管擴張作用。

**Tiotropium**

Tiotropium bromide 為蕁毒受體之長效單一性拮抗劑，對 M1 至 M5 亞型均有相似的親和力。在呼吸道中，tiotropium bromide 可與支氣管平滑肌中的 M3 受體以競爭性及可逆性的方式結合，透過拮抗乙醯膽碱的膽鹼作用(支氣管收縮)，因而使支氣管平滑肌

效器。此種抗效果具有劑量相關性，且可持續長達 24 小時以上。由於 tiotropium bromide 為四級銨(N-quaternary)-抗膽鹼劑，吸入後可選擇性比局部作用於支氣管，因此在產生有效治療濃度時仍不致產生全身性抗膽鹼作用。

Olodaterol

Olodaterol 對人類 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體具有高親和力及高選擇性。額外研究顯示，olodaterol 對 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體的促效活性，是對 β<sub>1</sub>-腎上腺素受體的 241 倍，也是對 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體的 2299 倍。在以吸入方式局部投藥後，本化合物可藉由與 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體結合，將其活化而產生藥效。

此類呼吸道的受體受到活化時，會導致細胞內的腺苷酸環化酶(adenyl cyclase)受到刺激；此為調控環腺苷酸(cyclic-3',5' adenosine monophosphate, 簡稱 cAMP)合成的酵素。cAMP 濃度升高可使呼吸道的平滑肌細胞鬆弛，因而促使支氣管擴張。臨床前研究顯示，olodaterol 為長效型選擇性 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑(long-acting selective beta<sub>2</sub>-adrenoceptor agonist, 簡稱 LABA)，可快速產生藥效，且藥效可持續至少 24 小時。

β<sub>2</sub>-腎上腺素受體可分為三個亞型；β<sub>2</sub>-腎上腺素受體主要存在心臟上，β<sub>2</sub>-腎上腺素受體主要存在於呼吸道平滑肌上，β<sub>2</sub>-腎上腺素受體則主要存在於腸胃組織上。β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑可引發支氣管擴張，β<sub>2</sub>-腎上腺素受體雖為呼吸道平滑肌上的主要腎上腺素受體，但亦存在於各種其他細胞的表面，包括肺臟上皮與內皮細胞，以及心臟內。β<sub>2</sub>-腎上腺素受體在心臟內的確切功能尚不明，但其存在表示即使具有高度選擇性的 β<sub>2</sub>-腎上腺素受體促效劑亦可能對心臟具有影響。

對心臟電生理學性的影響

Tiotropium

在 53 名健康自願受試者針對 QT 進行的試驗中，使用 tiotropium 吸入性粉末 18mcg 與 54mcg(亦即治療劑量的 3 倍)治療 12 天期間，心电图上的 QT 間隔未顯著延長。

Olodaterol

Olodaterol 對心臟電圖 QT/QTc 間隔的影響，已在針對 24 名健康男性及女性自願受試者所進行的雙盲、隨機分組、以安慰劑及活性的(moxifloxacin)對照的試驗中進行研究。研究顯示，相較於安慰劑，使用劑量 10、20、30 及 50 mcg olodaterol 之後，20 分鐘至 2 小時之間的 QT 間隔與基準值的平均差異具有劑量相關性，數值可從 1.6(10 mcg olodaterol)增至 6.5 ms(50 mcg olodaterol)，且對於個別修正的 QT (QTc)，在所有的劑量下，QTc1 雙尾 90% 信賴區間的上限僅低於 10 ms。

5 mcg 及 10 mcg olodaterol 對心跳速率及節律的影響，已針對一項為期 48 週、以安慰劑對照之第三期試驗的 772 名受試者進行，使用連續 24 小時心電圖記錄(Holter 監測)進行評估。在心跳速率或早期收縮(premature beats)的平均變化幅度方面，並未觀察到劑量相關性或時間相關性的趨勢或模式存在。在基準點至治療結束時的早期收縮變化上，olodaterol 5 mcg、10 mcg 與安慰劑之間並無具臨床意義的差異存在。

SPIOLTO RESPIMAT

兩項使用 SPIOLTO RESPIMAT 的 52 週、隨機分組、雙盲試驗中納入 5162 名 COPD 病人。在總合分析中，第 85、169 與 365 天治療後 40 分鐘時，校正後之 Q<sub>TcF</sub> (Fidricic 校正)間隔相較於基準值的變化 >30 ms 的受試者比例，在 SPIOLTO RESPIMAT 組內分別為 3.1%、4.7% 與 3.6%，在 olodaterol 5 mcg 組內分別為 4.1%、4.4% 與 3.6%，而在 tiotropium 5 mcg 組內則分別為 3.4%、2.3% 與 4.6%。

臨床功效與安全性

SPIOLTO RESPIMAT 的第三期臨床開發計畫包括三項隨機分組、雙盲試驗：

- (i) 以 SPIOLTO RESPIMAT 與 tiotropium 5 mcg 和 olodaterol 5 mcg 比較、平行組別、為期 52 週的 2 項重複試驗(1029 人使用 SPIOLTO RESPIMAT)[試驗 1 與 2]
  - (ii) 以 SPIOLTO RESPIMAT 與 tiotropium 5 mcg 和 olodaterol 5 mcg 和安慰劑比較、交叉開藥、為期 6 週的 1 項試驗(139 人使用 SPIOLTO RESPIMAT)[試驗 3]
- 在這些試驗中，tiotropium 5 mcg、olodaterol 5 mcg 和安慰劑等對照藥品都是經由 Respimat 吸入器給藥。

全球性研究

全球性的 52 週試驗 [試驗 1 與 2] 所收錄的 5162 名受試者，大多數為男性(73%)、白種人(71%)或亞洲裔(25%)，平均年齡 64.0 歲。使用支氣管擴張劑後的 FEV<sub>1</sub> 平均值為 1.37 L(GOLD 2 [50%]-GOLD 3 [39%]-GOLD 4 [11%])。β<sub>2</sub>-促效劑反應平均為基準值的 16.6%(0.171 L)。允許併用的肺病用藥包括吸入性類固醇 [47%] 和 xanthines [10%]。

為期 6 週的試驗 [試驗 3] 是在歐洲與北美進行，其所收錄的 219 名受試者大部分為男性(99%)與白種人(99%)，平均年齡 61.1 歲。使用支氣管擴張劑後的 FEV<sub>1</sub> 平均值為 1.55 L(GOLD 2 [64%]-GOLD 3 [34%]-GOLD 4 [2%])。β<sub>2</sub>-促效劑反應平均為基準值的 15.9%(0.193 L)。允許併用的肺病用藥包括吸入性類固醇 [41%]、xanthines [4%]。

對肺功能之作用

在為期 52 週的試驗中，SPIOLTO RESPIMAT(每日一次於上午使用)可於使用第一劑之後 5 分鐘內相較於 tiotropium 5 mcg 明顯改善肺功能(的 FEV<sub>1</sub> 平均增加 0.137 L，tiotropium 5 mcg 平均增加 0.058 L [p<0.0001]，而 olodaterol 5 mcg 平均增加 0.125 L [p=0.16])。在兩項研究中，24 週後的 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24</sub> 反應和谷底期 FEV<sub>1</sub> 反應(肺功能主要評估指標)都是以 SPIOLTO RESPIMAT 顯著優於 tiotropium 5 mcg 和 olodaterol 5 mcg(表 1)。

表 1 24 週後，SPIOLTO RESPIMAT 組在 FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-24</sub> 反應和谷底期 FEV<sub>1</sub> 反應上相較於 tiotropium 5 mcg 組和 olodaterol 5 mcg 組的差異(試驗 1 與試驗 2)

	FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24</sub> 反應				谷底期 FEV <sub>1</sub> 反應			
	試驗 1		試驗 2		試驗 1		試驗 2	
	n	平均	n	平均	n	平均	n	平均
SPIOLTO RESPIMAT 比上	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropium 5 mcg	526	0.117 L	500	0.103 L	520	0.071 L	498	0.050 L
Olodaterol 5 mcg	525	0.123 L	507	0.132 L	519	0.082 L	503	0.088 L

治療前基準期 FEV<sub>1</sub> = 1.16 L(試驗 1)與 1.15 L(試驗 2)

所有比較的 p 值均 < 0.0001

n = 受試者人數。

與基準期可逆性程度較低的病人相較，基準期可逆性程度較高的病人對 SPIOLTO RESPIMAT 通常有較高的支氣管擴張反應。

SPIOLTO RESPIMAT 組支氣管擴張效果高於 tiotropium 5 mcg 組和 olodaterol 5 mcg 組的現象，在整個 52 週治療期內皆持續存在。根據病人的每日記錄結果，SPIOLTO RESPIMAT 組的晨間和夜間尖峰呼氣流速(PEFR)也優於 tiotropium 5 mcg 組和 olodaterol 5 mcg 組。

在為期 6 週的試驗中，於 24 小時的用藥間隔全體內，SPIOLTO RESPIMAT 組的 FEV<sub>1</sub> 反應均顯著高於 tiotropium 5 mcg 組、olodaterol 5 mcg 組和安慰劑(表 2)。

表 2 6 週後，SPIOLTO RESPIMAT 組相較於 tiotropium 5 mcg 組、olodaterol 5 mcg 組與安慰劑，在 3 小時、12 小時與 24 小時之 FEV<sub>1</sub> (L) 平均值上的差異以及在谷底期 FEV<sub>1</sub> (L) 上的差異(試驗 3)。

	n	3 小時平均	n	12 小時平均	24 小時平均 <sup>1</sup>	谷底期
SPIOLTO RESPIMAT 比上	138		138			
Tiotropium 5 mcg	137	0.109	135	0.119	0.110	0.079
Olodaterol 5 mcg	138	0.109	136	0.126	0.115	0.092
安慰劑	135	0.325	132	0.319	0.280	0.207

治療前基準期 FEV<sub>1</sub> = 1.30 L

<sup>1</sup> 主要評估指標

所有比較的 p 值均 < 0.0001

n = 受試者人數。

呼吸困難

在 24 週之後 [試驗 1 與試驗 2]，SPIOLTO RESPIMAT 組的 IDI 總分(focal score)平均值為 1.98 單位，較 tiotropium 5 mcg 組(平均值差異為 0.36, p=0.008) 和 olodaterol 5 mcg 組(平均值差異為 0.42, p=0.002) 顯著改善(表 3)。

SPIOLTO RESPIMAT 組內，TDI 總分改善幅度高於最小臨床重要差異值(MCID，定義為至少達 1 單位的數值)的受試者多於 tiotropium 5 mcg 組(54.9% 相較於 50.0%，p=0.0546) 和 olodaterol 5 mcg 組(54.9% 相較於 48.2%，p=0.0026)。

表 3 在 24 週治療後的 TDI 總分 [試驗 1 與試驗 2]

	n	治療平均值	與 SPIOLTO RESPIMAT 組的差異 平均值(p-值)
SPIOLTO RESPIMAT	992	1.98	
Tiotropium 5 mcg	978	1.62	0.36 (p=0.008)
Olodaterol 5 mcg	984	1.56	0.42 (p=0.002)

藥物使用

接受 SPIOLTO RESPIMAT 治療者的日間及夜間救災藥物 salbutamol 使用量較 tiotropium 5 mcg 組和 olodaterol 5 mcg 組少(SPIOLTO RESPIMAT 組的日間救災藥物使用次數平均為 0.76 次/天，tiotropium 5 mcg 組為 0.97 次/天，olodaterol 5 mcg 組為 0.87 次/天，p<0.0001；夜間救災藥物使用次數平均為 1.24 次/天，tiotropium 5 mcg 組為 1.69 次/天，olodaterol 5 mcg 組為 1.52 次/天，p<0.0001)[試驗 1 與試驗 2]。

病人全面評估

以病人全面評估(Patient's Global Rating, 簡稱 PGR)量表進行評估時，相較於 tiotropium 5 mcg 組和 olodaterol 5 mcg 組，SPIOLTO RESPIMAT 組受試者感受其呼吸狀況獲得較大程度的改善[試驗 1 與試驗 2]。

急性惡化

過往研究已經實 tiotropium 5 mcg 的 COPD 急性惡化在統計上顯著低於安慰劑。為期 52 週的臨床試驗(試驗 1 和試驗 2)將 COPD 急性惡化作為一項額外的評估指標。在合併資料中，經歷至少一次中度/重度 COPD 急性惡化的病人比例在 SPIOLTO RESPIMAT 組內為 27.7%，在 tiotropium 5 mcg 組內則為 28.8% (p=0.39)。這些試驗並非專門設計用於評估療法對於 COPD 急性惡化的影響。

在一項為期一年隨機、雙盲、活性對照、平行組別的臨床試驗(試驗 9)中，比較 SPIOLTO RESPIMAT 和 tiotropium 5 mcg 對 COPD 急性惡化的作用。除了抗膽鹼藥物、長效 β<sub>2</sub>-促效劑及其複方外，其他的呼吸道藥物均可作為併用治療。亦即這些 β<sub>2</sub>-促效劑、吸入皮質類固醇和 xanthines。主要觀察指標是全年中度至重度 COPD 急性惡化率(接受 SPIOLTO RESPIMAT 和 tiotropium 5 mcg 治療分別為 3939 例及 3941 例)。

大部分病人是男性(71.4%)和白種人(79.3%)。平均年齡為 66.4 歲，使用支氣管擴張劑後的 FEV<sub>1</sub> 平均值為 1.187 L(SD 0.381)。29.4% 的病人具有臨床重大的心血管病史。

COPD 的中度至重度急性惡化定義為「與潛在疾病 COPD 相關之下呼吸事件/症狀(增加或新發生)，需持續三天以上，需要投予抗生素和/或全身性類固醇和/或住院」。

SPIOLTO RESPIMAT 在全年中復發至中度 COPD 急性惡化率相較於 tiotropium 5 mcg 治療降低了 7%。本試驗主要觀察指標是全年中度至重度 COPD 急性惡化率，事先設定之顯著水準為 p<0.01，結果顯示 SPIOLTO RESPIMAT 治療在統計上未達顯著優於 tiotropium 5 mcg 吸入噴霧劑(RR 0.93, 99% 信賴區間(CI), 0.85-1.02, p=0.0498)。

健康相關生活品質

聖高呼吸問卷(SGRQ)總分降低，顯示出 SPIOLTO RESPIMAT 可改善健康相關生活品質。在 24 週之後 [試驗 1 與試驗 2]，相較於 tiotropium 5 mcg 和 olodaterol 5 mcg，SPIOLTO RESPIMAT 組的 SGRQ 總分的平均值獲得統計上顯著的改善(表 4)；且於全部的 SGRQ 面向中皆可看到改善效果。SPIOLTO RESPIMAT 組內，SGRQ 總分改善幅度高於最小臨床重要差異值(MCID，定義為自基準點至少下降 4 個單位)的受試者多於 tiotropium 5 mcg 組(57.5% 相較於 48.2%，p=0.0001) 和 olodaterol 5 mcg 組(57.5% 相較於 44.8%，p<0.0001)。

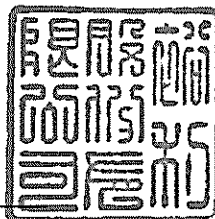


表 4：治療 24 週之後的 SGRQ 總分(試驗 1 與試驗 2)

總分	基準點	n	治療平均值 (與基準值的差異)	
			與 SPIOLTO <sup>®</sup> RESPIMAT <sup>®</sup> 組的 差異	平均值(p-值)
			43.5	
	SPIOLTO RESPIMAT	979	36.7 (-6.8)	
	Tiotropium 5 mcg	954	37.9 (-5.6)	-1.23 (p=0.025)
	Olodaterol 5 mcg	954	38.4 (-5.1)	-1.69 (p=0.002)

n=受試者人數。

**預先定義、呼吸不適以及運動耐力**

SPIOLTO RESPIMAT 在 COPD 病人中對吸氣容量、呼吸不適及受症狀限制之運動耐力的影響，已在隨機分組、雙盲的 2 項試驗中進行研究：

- 於固定功半車騎乘過程中，以 SPIOLTO RESPIMAT 與 tiotropium 5 mcg、olodaterol 5 mcg 和安慰劑比較、交叉用藥，為期 6 週的 2 項重複試驗(450 人使用 SPIOLTO RESPIMAT)(試驗 4 與 5)
- 於固定功半車騎乘(139 人使用 SPIOLTO RESPIMAT)和固定速率行走(一部分受試者)過程中，以 SPIOLTO RESPIMAT 與安慰劑比較、平行組別、為期 12 週的 1 項試驗(試驗 6)

在 6 週之後，SPIOLTO RESPIMAT 組用藥後 2 小時之休息時呼吸容量顯著優於 tiotropium 5 mcg (0.114 L, p<0.0001; 試驗 4, 0.088 L, p=0.0005; 試驗 5)、olodaterol 5 mcg (0.119 L, p<0.0001; 試驗 4, 0.080 L, p=0.0015; 試驗 5)和安慰劑(0.244 L, p<0.0001; 試驗 4, 0.265 L, p<0.0001; 試驗 5)。

在 6 週之後，在試驗 4 和試驗 5 中，相較於安慰劑，SPIOLTO RESPIMAT 可使固定功半車騎乘的耐久時間顯著改善(試驗 4: SPIOLTO RESPIMAT 組的耐久時間幾何平均值為 454 秒，安慰劑為 375 秒，改善 20.9%，p<0.0001; 試驗 5: SPIOLTO RESPIMAT 組的耐久時間幾何平均值為 466 秒，安慰劑為 411 秒，改善 13.4%，p<0.0001)。

在試驗 6 中，12 週之後，SPIOLTO RESPIMAT 可使固定功半車騎乘的耐久時間較安慰劑組顯著改善(SPIOLTO RESPIMAT 組的耐久時間幾何平均值為 528 秒，安慰劑組為 464 秒，改善 13.8%，p=0.021)。

**兒童族群**

依據藥物類別和規定，歐洲藥品局已批准吸入型支氣管擴張劑對慢性阻塞性肺病(COPD)兒童病人族群之所有子群所進行的 SPIOLTO RESPIMAT 試驗結果(在兒童使用之相關資訊詳見第 4.2 節)。

**5.2 藥物動力學性質****a. 序言**

的腎臟清除率超過腎臟過濾率，代表腎臟會將藥物主動分泌至尿中。經 COPD 病人吸入後，tiotropium 的有效半衰期為 27 到 45 小時之間。

**Olodaterol:** Olodaterol 在健康自願者的總清除率為 872 mL/min，腎臟清除率為 173 mL/min。在靜脈注射 [<sup>14</sup>C]-olodaterol 後，38% 的放射活性劑量可從尿液回收，53% 由糞便回收，靜脈注射後從尿液回收的原型 olodaterol 約佔 19%，口服後從尿液回收的放射活性僅 9% (0.7% 為未改變的 olodaterol)，大部分從糞便回收(84%)。在靜脈注射與口服之後，超過 90% 的劑量分別於 6 天與 5 天內排除。在穩定狀態下，健康自願者吸入 olodaterol 之後，在用藥間隔期內，原型 olodaterol 從尿液排泄的總量佔劑量的 5-7%，吸入後血漿中的 olodaterol 濃度以雙相方式下降，終端半衰期均為 45 小時。

**c. 在病人中的特性**

**Tiotropium:** 如同針對所有主要由腎臟排除的藥物所預期之狀況，tiotropium 的腎臟清除率會隨著年齡增長而下降：在 <65 歲的 COPD 病人中為 347 mL/min，在 ≥65 歲的 COPD 病人中則為 275 mL/min。這並未導致 AUC<sub>0-24h</sub> 或 C<sub>max</sub> 數值相對應地上升。

**Olodaterol:** 使用 2 項有對照之臨床試驗(共納入 405 名 COPD 病人與 296 名氣喘病人)的資料所進行的一項藥物動力學綜合分析顯示，根據年齡、性別及體重對 olodaterol 全身性暴露量的影響，無須針對上述因子進行劑量調整。

**人體**

**Olodaterol:** 針對藥物動力學資料所進行的研究內及研究間比較顯示，日本人及其他亞洲人的全身性暴露量有高於白種人的趨勢。在一些針對白種人及亞洲人的臨床試驗中，以最高劑量為建議治療劑量而倍之 Olodaterol Respimat 治療最長一年時，未發現任何安全上的疑慮。

**腎功能不全**

**Tiotropium:** 輕度腎功能不全 (CL<sub>CR</sub> 50-80 mL/min) 的 COPD 病人每日吸入一次 tiotropium 直到穩定狀態後，AUC<sub>0-24h</sub> (高出 1.8 到 30%) 會略高於腎功能正常者 (CL<sub>CR</sub> >80 mL/min)，而 C<sub>max</sub> 則相近。中至重度腎功能不全 (CL<sub>CR</sub> <50 mL/min) 的受試者經靜脈注射 tiotropium 後，總暴露量會是腎功能正常者的兩倍 (AUC<sub>0-24h</sub> 高出 82%，C<sub>max</sub> 高出 52%)；吸入劑型的觀察可驗證上述結果。

**Olodaterol:** 腎功能不全病人的全身性暴露量未出現其臨床重要性的增加。

**肝功能不全**

**Tiotropium:** 肝功能不全不預期會對 tiotropium 的藥物動力學特性帶來任何有意義的影響。Tiotropium 的主要清除方式，是腎臟的清除作用(在年輕健康自願者中佔 74%)，以及顯微單胞經由非酶途徑分解成無生理活性之產物的作用。

**Olodaterol:** 在輕至中度肝功能不全的受試者，其 olodaterol 之清除率以及與蛋白質之結合狀況皆與健康的對照組無差異。尚未針對中度肝功能不全的病人進行研究。

**5.3 臨床前安全性資料****Tiotropium + olodaterol**

在併用 tiotropium/olodaterol 的非臨床試驗中，僅在暴露量遠超過人體最大暴露量(亦即不太可能在臨床使用的劑量)時才觀察到影響。

以吸入途徑同時投予 tiotropium 和 olodaterol 時，各成分的藥物動力學參數與各活性成分分開投予時的觀察值相近。

Tiotropium 和 olodaterol 在治療濃度下的藥物動力學呈線性關係。在重複每日一次吸入 tiotropium 時，可於第 7 天達到穩定狀態。在每日一次吸入 olodaterol 時，可於 8 天後達到穩定狀態，而累積暴露量較單劑時最高增至 1.8 倍。

**b. 藥品使用後之活性物質的一般特性****吸收**

**Tiotropium:** 年輕健康自願者的尿液排泄資料顯示，經由 RESPIMAT 吸入器吸入的劑量約有 33% 可進入人體循環。研究發現以口服劑型投藥時，絕對生物利用度為 2-3%。透過 RESPIMAT 吸入藥物後，可於吸入後 5-7 分鐘觀察到最高 tiotropium 血漿濃度。

**Olodaterol:** 健康自願者吸入 olodaterol 之後，絕對生物利用度估計為 30%，但以口服劑型投藥時，絕對生物利用度低於 1%。透過 RESPIMAT 吸入藥物後，通常可於吸入後 10 至 20 分鐘內達到最高 olodaterol 血漿濃度。

**分布**

**Tiotropium:** 與血漿蛋白的結合率為 72%，而分佈體積為 32 L/kg。大鼠研究已證實，tiotropium 穿透血腦障壁的能力並未達到具有任何意義的程度。

**Olodaterol:** 與血漿蛋白的結合率為 60%，而分佈體積為 1110 L。Olodaterol 為 P-gp、OAT1、OAT3 與 OCT1 轉運蛋白的受質。Olodaterol 不屬於以下轉運蛋白的受質：BCRP、MRP、OATP2、OATP8、OATP-B、OCT2 與 OCT3。

**生物轉化**

**Tiotropium:** 此藥受到代謝的比例甚低，這可由「經靜脈投予之劑量有 74% 以原型藥物的型態由尿中排出」得證。Tiotropium 為一脂質，可經由非酶途徑分解成醇類和酸類成分(分別為 N-methylscopine 和 diethyleneglycolic acid)，兩者都不會與巰基受體結合。在人類肝臟微粒體和人類肝細胞中進行的體內實驗顯示，還有一部分藥物(佔經靜脈投予劑量的 <20%) 經由細胞色素 P450(CYP)2D6 和 3A4 依賴型氧化作用及後續的胱硫甘氨酸(glutathione)共軛結合作用代謝成多種第二階段代謝產物。

**Olodaterol:** 可經由直接葡萄糖醣化作用(direct glucuronidation)以及甲氧基(methoxy)部分的 O-脫甲基作用(O-demethylation)而被大量代謝，接著即進行共軛結合作用(conjugation)。在找到的 6 種代謝產物中，僅有非共軛結合的脫甲基產物可與 β<sub>2</sub>-受體結合；但在長期吸入建議治療劑量，或最高為其 4 倍的劑量時，血漿中仍偵測不到此種代謝物。細胞色素 P450 同功酶 CYP2C9 及 CYP2C8(CYP3A4 的貢獻極低)皆參與 olodaterol 的脫甲基作用，而尿苷甘磷酰基轉移酶(uridine diphosphate glycosyl transferase)同功酶 UGT2B7、UGT1A1、1A7 及 1A9 則參與 olodaterol 的葡萄糖醣化(olodaterol glucuronides)的形成過程。

**清除**

**Tiotropium:** 在健康自願者的總清除率為 880 mL/min。經靜脈投予的 tiotropium 主要以原型藥物的型態由尿中排出(74%)。在穩定狀態下由 COPD 病人吸入時，尿中排泄量為劑量的 18.6%，其餘則主要是腸道中未被吸收、即經由糞便排除的藥物。Tiotropium

**Tiotropium**

基因毒性與致癌性研究顯示其對人體無特別危險性。

對於懷孕、胎兒/胎兒發育、分娩或出生後之發育的有害作用僅在對母體具毒性的劑量下才會出現。Tiotropium bromide 在大鼠或兔子不具致畸性。在局部或全身性暴露超過治療暴露量 5 倍時可觀察到呼吸(刺激)及泌尿生殖系統(攝護腺炎)的變化與生殖毒性。

**Olodaterol**

基因毒性與致癌性研究顯示其對人體無特別危險性。

觀察到大鼠 mesovarian leiomyoma 與小鼠子宮 leiomyoma 及 leiomyosarcoma 的發生率皆增高。此為在啮齒類動物長期暴露於高劑量 β<sub>2</sub>-受體劑型之後觀察到的一種類別效應，目前為止尚未發現 β<sub>2</sub>-受體劑型與癌症有關。

大鼠中，在 1054 mcg/kg/天的吸入劑量(為 5 mcg 劑量下人體暴露量[AUC<sub>0-24h</sub>])的 >2600 倍)下，未發生致畸作用。懷孕的 NZW 兔子中，在 2489 μg/kg/天的吸入劑量(根據 AUC<sub>0-24h</sub>)，約為 5 mcg 劑量下人體暴露量的 7130 倍)下，olodaterol 會引發 B-腎上腺素受體刺激作用所造成之特有胎兒毒性，包括骨骼發育作用(patchy ossifications)、骨質軟化或畸形、眼睛張開不完全、頸裂、心血管異常。在 974 μg/kg/天的吸入劑量(根據 AUC<sub>0-24h</sub>)計算，約為 5 mcg 劑量的 1353 倍)下，無顯著的影響。

**6 製藥學特性****6.1 賦形劑清單**

氯化苯二鎂鹽(benzalkonium chloride)、依地酸二鈉(disodium edetate)、純水、用以調整 pH 值的鹽。

**6.2 不相容性**

不適用

**6.3 使用期限**

請在外包裝標示之使用期限內使用。  
本產品在拆開密封吸入器之後，僅能使用 3 個月。

**6.4 儲存時之特殊注意事項**

請勿冷凍!  
請存放於兒童無法取得之處!  
請存放於 30°C 以下!

**6.5 容器的性質與容量**

與本藥品接觸之容器的種類與材質：  
藥液裝於聚乙烯/聚丙烯材質之藥瓶，使用有矽膠密封圈的聚丙烯材質蓋子。藥瓶包裹在鋁箔袋內。  
每個藥瓶裝有 4 毫升吸入劑溶液。

**包裝：**

100 毫升以下鋁箔附舒噴吸入器。  
供應的包裝大小與裝置：  
一罐 4.0 毫升鋁箔附一個舒噴吸入器。

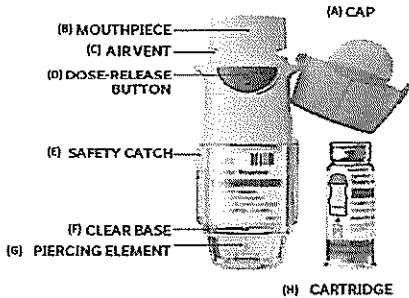
保存期限：標示於外盒、瓶身及吸入器。

6.6 丟棄處置之特殊注意事項

任何未使用的藥品或廢棄物皆應根據當地法規要求丟棄處置。

病人之使用與操作說明

在開始使用 SPIOLTO RESPIMAT 前請閱讀使用與操作說明。



您每天只需使用此吸入器一次。每一次使用吸入器時請噴 2 下。

(A) 蓋子 (B) 口含器 (C) 通氣孔 (D) 給藥按鈕 (E) 安全扣 (F) 透明底座 (G) 穿刺裝置 (H) 藥碟

SPIOLTO RESPIMAT 吸入器與 SPIOLTO RESPIMAT 藥碟

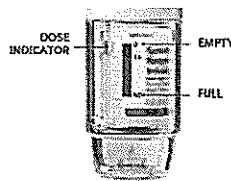
拋棄式 RESPIMAT 是一種吸入裝置，可產生探透移動的氣霧供病人吸入。拋棄式 RESPIMAT 可供單一病人多次使用的裝置。

- 如果您的 SPIOLTO RESPIMAT 吸入器已超過 7 天未使用，請先朝向地面噴 1 次。
- 如果您的 SPIOLTO RESPIMAT 吸入器已超過 21 天未使用，請依據「初次使用」步驟 4 至 6 操作直到出現霧狀藥液後，再重複步驟 4 至 6 的操作 3 次。
- 請勿觸摸透明底座內的穿刺裝置。

如何保養您的 SPIOLTO RESPIMAT

用溫水或濕紙巾清潔口含器及口含器內的金屬部份，每週至少擦拭一次。口含器如出現輕微變色，不會影響 SPIOLTO RESPIMAT 吸入器的功能。必要時，可用濕布擦拭 SPIOLTO RESPIMAT 吸入器的外面。

如何使用新的 SPIOLTO RESPIMAT 吸入器



- SPIOLTO RESPIMAT 吸入劑可提供 30 個劑量(60 噴)(2 噴/一天一次)。
- 劑量顯示計(DOSE INDICATOR)可顯示大約還剩多少劑。
- 當指針進入刻度上的紅色區域時，代表大約還剩 7 天(14 噴)的藥量。此時您應請醫師開立新的處方，取得新的 SPIOLTO RESPIMAT 吸入劑。
- 一旦劑量顯示計到達刻度上紅色區域的頂端(亦即 30 個劑量已全部用完)，表示 SPIOLTO RESPIMAT 吸入器會自動鎖住，無法再噴出藥物；此時，透明底座應無法再被旋轉。
- SPIOLTO RESPIMAT 吸入劑從初次使用算起，最多只能用 3 個月；即使藥液尚未用完，也應該將 SPIOLTO RESPIMAT 吸入劑丟棄，不可再使用。

初次使用

在第一次使用前，請務必執行步驟 1 至 6：

<p>1. 移除透明底座</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 蓋子(A)必須蓋緊</li> <li>• 按壓住安全扣(E)並用另一隻手按下透明底座(F)。</li> </ul>	<p>SAFETY CATCH (安全扣) CLEAR BASE (透明底座)</p>
<p>2. 插入藥碟</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 將藥碟(H)的窄端推向吸入器，直到發出「卡嗒」聲。</li> <li>• 將吸入器放在堅固表面上，並扎實地下壓，將藥碟插入吸入器(直到發出「卡嗒」聲)，以確保藥碟已完全裝入吸入器。</li> </ul>	<p>「卡嗒」聲 「CLICK」聲</p>
<p>3. 裝回透明底座(F)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 裝回透明底座，直至發出卡嗒聲。</li> </ul>	<p>CLEAR BASE (透明底座)</p>
<p>4. 旋轉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 確保蓋子蓋緊(A)。</li> <li>• 將透明底座(F)依據蓋上之箭頭方向旋轉，直到聽到「卡嗒」聲(約轉半圈)。</li> </ul>	<p>ARROWS (箭頭)</p>

<p>5. 打開</p> <p>打開蓋子(A)直到完全打開。</p>	<p>CAP (蓋子)</p>
<p>6. 按壓</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 將 SPIOLTO RESPIMAT 吸入器朝向地面。</li> <li>• 按壓給藥按鈕(D)。</li> <li>• 蓋上蓋子(A)。</li> <li>• 重複步驟 4、5、6，直到出現霧狀的藥液。</li> <li>• 在出現霧狀的藥液後，再重複步驟 4、5、6 三次。</li> </ul> <p>這些步驟不會影響可供使用的劑量數。在簡丟 SPIOLTO RESPIMAT 吸入器後，本藥可提供 30 個劑量(噴 60 次)。</p>	<p>DOSE-RELEASE BUTTON (勿用按鈕)</p> <p>STEPS 4-6</p>

SPIOLTO<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 吸入器的每日使用步驟

<p>旋轉</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 確保蓋子蓋緊(A)。</li> <li>• 將透明底座(F)依據蓋上之箭頭方向旋轉，直到聽到「卡嗒」聲(約轉半圈)。</li> </ul>	<p>ARROWS (箭頭)</p>
<p>打開</p> <p>打開蓋子(A)直到完全打開。</p>	<p>CAP (蓋子)</p>

<p>按壓</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 慢慢將肺中空氣完全呼出。</li> <li>• 緊閉雙唇含住口含器但勿遮住通氣孔(C)。</li> <li>• 透過口腔緩緩深呼吸時，按下給藥按鈕(D)並繼續呼吸。</li> <li>• 屏住呼吸 10 秒或儘可能地延長舒適的屏氣時間。</li> <li>• 重複步驟旋轉、打開、按壓共 2 次。</li> <li>• 蓋上蓋子直到下次再使用 SPIOLTO RESPIMAT 吸入劑。</li> </ul>	<p>AIR VENT (通氣孔)</p>
---	-----------------------

嚴重事件

如果您出現與本裝置有關的任何嚴重事件，請告知您的醫生或醫師。您也可以直接向百靈佳格魯翰公司通報嚴重事件，或透過食品藥物管理署藥物食品化妝品上市後品質管理系统(<https://qms.fda.gov.tw/>)通報。藉由通報嚴重事件，您能幫助提供更多與此裝置有關的安全性資訊。

製造廠/廠址  
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173,  
55216 Ingelheim am Rhein  
Germany  
國外許可經持有者  
Boehringer Ingelheim International GmbH  
Ingelheim am Rhein, Germany

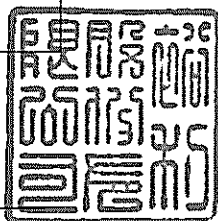
藥商：台灣百靈佳格魯翰股份有限公司  
地址：台北市民生東路三段 2 號 12 樓

Rlg/UK/SPCa 16/06/2015

19 MAR 2021

修訂時間：2021 年 07 月

核定時間：2021 年 09 月



**常見問題****無法將藥碟完整地插入。**

插入藥碟之前，您是否不須轉動了透明底座？請打開蓋子，按壓給藥按鈕，再插入藥碟。

您是否用藥碟較寬的一端插入？請以藥碟較窄的一端插入。

**我無法按下給藥按鈕。**

您是否未轉動透明底座？如果沒有，請轉動透明底座，直到聽到咕嗒聲（半圈）。RESPIMAT上的劑量顯示計是否指向0？RESPIMAT吸入器會在噴60次之後自動鎖住。請自裝並使用新的RESPIMAT吸入器。

**我無法轉動透明底座。**

您是否已轉動透明底座？如果透明底座已經轉動，請依照「每日使用步驟」所述的「打開」和「按壓」步驟開藥。

RESPIMAT上的劑量顯示計是否指向0？RESPIMAT吸入器會在噴60次之後自動鎖住。

請使用新的RESPIMAT吸入器。

**RESPIMAT上的劑量顯示計太早達到0。**

您是否依照指示來使用RESPIMAT（每日一次，每次噴兩下）？如果每日使用一次，每次噴兩下，RESPIMAT可持續使用30天。

插入藥碟之前，您是否轉動透明底座？無論是否插入藥碟，透明底座每轉動一圈，劑量顯示計都會計數。

您是否想參考了檢查RESPIMAT是否正運作而向空中噴藥？在您準備好RESPIMAT之後，如果每天使用，就不需要進行噴藥檢測。

您是否將藥碟插入使用過的RESPIMAT中？新的藥碟必須插入新的RESPIMAT。

**我的RESPIMAT會自動噴藥。**

在您轉動透明底座時，蓋子是否已經打開？請蓋上蓋子，然後轉動透明底座。

在您轉動透明底座時，是否按下給藥按鈕？請蓋上蓋子，蓋住給藥按鈕，然後轉動透明底座。

轉動透明底座時，您是否在聽到咕嗒聲之前就停止轉動？請轉動透明底座，一直到聽見咕嗒聲（半圈）。

**我的RESPIMAT無法噴藥。**

您有插入藥碟嗎？如果沒有，請插入藥碟。

插入藥碟之後，您重複轉動、打開、按壓步驟的次數是否少於3次？如「初次使用的準備步驟」中第4至6步驟所示，插入藥碟之後，請重複轉動、打開、按壓步驟三次。

RESPIMAT上的劑量顯示計是否指向0？如果劑量顯示計指向0，表示您已用完所有的藥物，吸入器已被鎖住。

組裝好 RESPIMAT 之後，請勿取下透明底座或藥碟。

新的藥碟必須插入新的 RESPIMAT。

如果您有任何其他問題，請向您的醫生或藥師詢問。