適倍樂® 舒沛噴® 吸入劑
Spiolto® Respimat®, Solution for Inhalation

衛部藥輸字第 026735 號

產品特性摘要

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。

投予的實際劑量爲病患使用吸入器吸入後的劑量。

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疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之長期維持治療。

4.2 用法用量
本藥須由醫師處方使用
劑量學
本藥品僅供吸入使用。藥罐僅限插入Respimat吸入器中使用。

每劑藥物爲按壓Respimat吸入器二次噴藥。

成人
建議劑量爲5微公克tiotropium和5微公克olodaterol，每日同一時間以Respimat吸入器用藥一次，每次按壓二次噴藥。

用量不可超過建議劑量。

老年族群
老年病患可依建議劑量使用SPIOLTO RESPIMAT。

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

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

目前尚無olodaterol用於重度肝功能不全病患的相關數據。

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

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

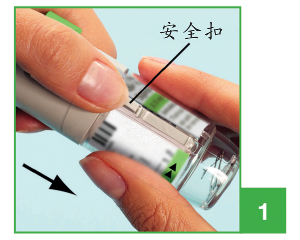
用法
爲確保正確使用本藥品，醫生或其他醫護人員應爲病人示範如何使用吸入器。

病人之使用與操作說明

SPIOLTO RESPIMAT吸入器與SPIOLTO RESPIMAT藥罐

1) 放入藥罐

在第一次使用前，請務必執行步驟1至6:

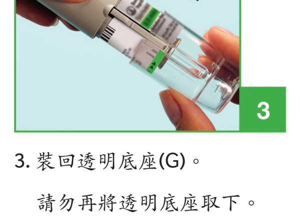


1. 在淺綠色蓋子 (A) 蓋緊時，按壓住安全扣 (E) 並拔下透明底座 (G)。

2. 自藥盒取出藥罐 (H)。將藥罐的**窄端**推向吸入器，直到發出「**卡嗒**」聲。將藥罐**牢牢地**頂向一堅固表面，以確保藥罐已完全裝入吸入器，如 (2b)。

藥罐放入吸入器後，還是可以看到藥罐底部的銀色環。

藥罐一旦**放**入吸入器後，不可再取出。



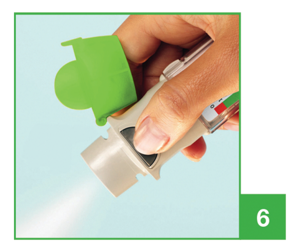
3. 裝回透明底座(G)。

請勿再將透明底座取下。

2) 初次使用SPIOLTO RESPIMAT吸入器的準備步驟

4. SPIOLTO RESPIMAT吸入器朝上握好，淺綠色蓋子(A)蓋緊。將透明底座 (G) 依標籤上之黑色箭頭方向旋轉，直到聽到「**卡嗒**」聲(約轉半圈)。

5. 打開淺綠色蓋子 (A) 直到"啪嗒"地完全打開。



6. 將SPIOLTO RESPIMAT吸入器朝向地面。按壓給藥按鈕(D)。蓋上淺綠色蓋子 (A)。

重覆步驟4、5、6，直到出現霧狀的藥液。

再重覆步驟 4、5、6 三次，以確保吸入器已備妥可供使用。

現在你的SPIOLTO RESPIMAT吸入器已可以使用。
這些步驟不會影響可供使用的劑量數。在備妥SPIOLTO RESPIMAT吸入器後，本藥可提供30個劑量(噴60次)。

SPIOLTO RESPIMAT吸入器的每日使用步驟

一天僅可使用一次。
每次使用須噴兩次。

I. SPIOLTO RESPIMAT吸入器朝上握好，淺綠色蓋子 (A)蓋緊，以避免藥液意外釋出。將透明底座 (G) 依標籤上之黑色箭頭方向旋轉，直到聽到「卡嗒」聲(約轉半圈)。

II. 打開淺綠色蓋子 (A) 直到「啪嗒」地完全打開。慢慢將肺中空氣完全呼出，緊閉雙唇含住口含器末端，但勿遮住通氣孔 (C)。將SPIOLTO RESPIMAT吸入器指向喉嚨深處。

用口慢慢地深吸氣時，按壓給藥按鈕 (D)；然後，盡可能地繼續緩慢吸氣。屏氣10秒鐘或盡可能地延長屏氣。

III重複步驟 I 和 II，讓自己吸入完整的劑量。

每天只須使用本吸入器一次。
保持淺綠色蓋子緊閉，直到下次再使用SPIOLTO RESPIMAT吸入器。
若你的SPIOLTO RESPIMAT吸入器已超過7天未使用，請先朝向地面噴一次。若你的SPIOLTO RESPIMAT吸入器已超過21天未使用，先重覆步驟4、5、6，直到出現霧狀的藥液。然後再重覆步驟4、5、6 三次。

何時須使用新的SPIOLTO RESPIMAT吸入劑

SPIOLTO RESPIMAT吸入劑可提供30個劑量(60噴)。劑量顯示計可顯示大約還剩多少藥。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。此時你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，透明底座將無法再被旋轉。

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。

如何保養你的吸入器

用濕布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。
口含器如出現輕微褪色，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。

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
氣喘
SPIOLTO RESPIMAT不可用於氣喘患者。尚無研究探討SPIOLTO RESPIMAT用於氣喘患者的療效及安全性。

不可作爲急救使用
SPIOLTO RESPIMAT不適用於急性支氣管痙攣的治療(亦即做爲救援療法)。

反常性支氣管痙攣(Paradoxical bronchospasm)
一如其他吸入性藥物，SPIOLTO RESPIMAT可造成可能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

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

眼睛症狀
病人應小心避免讓噴霧進入眼睛。應告知病人這樣可能促成或惡化狹角性青光眼、眼睛疼痛或眼睛不舒服、暫時性視線模糊、與充血性結膜炎所造成的紅眼有關之視覺上有光影或多彩影像、及角膜水腫。若合併發生任何以上眼睛症狀，應立刻停止使用SPIOLTO RESPIMAT並請教專科醫生。

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。

腎功能不全病患
由於中至重度腎功能不全病患(肌酸酐清除率 < 50 mL/min)血漿中的tiotropium濃度隨腎功能下降而增高，因此僅在預期益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患長期使用的經驗(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、有不穩定型或危及性命之心律不整、前一年期間因心臟衰竭住院或有陣發性心搏過速(>100下/分鐘)診斷之病人的使用經驗極有限，因爲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_2-腎上腺素受體促效劑，olodaterol可在某些病患身上產生臨床上顯著的心血管作用，此可由脈搏速率、血壓及/或症狀量值升高得知。若發生此類作用，可能必須中斷治療。此外，過去曾有報告指出，β-腎上腺素受體促效劑可使病患的心電圖(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_2-腎上腺素受體促效劑用於以下病患時，應特別謹慎：心血管疾病(尤其缺血性心臟疾病、重度心臟代償失調、心律不整、肥厚性阻塞型心肌病變、高血壓及動脈瘤)患者、癲癇症或甲狀腺毒症(thyrotoxicosis)患者、已知或疑似QT間隔延長(例如 QT> 0.44秒)的病患、以及對擬交感胺類(sympathomimetic amines)有異常反應的病患。

低血鉀症(Hypokalemia)
β_2-腎上腺素受體促效劑可能在某些病患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。血清中鉀減少的現象通常屬於暫時性，無須進行補充。在重度COPD患者，低血鉀症可能因缺氧與併用療法(請見第4.5節)而惡化，而這可能增加心律不整的發生機會。

高血糖(Hyperglycemia)
吸入高劑量β_2-腎上腺素受體促效劑可能導致血糖增高。

麻醉
若計畫進行手術而使用鹵化碳氫化合物(halogenated hydrocarbon)類麻醉劑，因爲對β_2-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_2-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_2-腎上腺素受體促效劑的病患，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紓解。

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。

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與其他含抗膽鹼劑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(單獨使用或作爲合併療法的一部分使用)可能增加SPIOLTO RESPIMAT的不良作用風險。

Xanthine衍生物、類固醇或利尿劑
與Xanthine衍生物、類固醇或非留鉀類利尿劑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-阻斷劑
β-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-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 (作爲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。

*體外*研究顯示，在臨床使用時可達到的血漿濃度下，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

Tiotropium
關於tiotropium於孕婦的使用經驗，目前相關資料十分有限。動物研究並未顯示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5.3節)。

Olodaterol
目前尚無olodaterol在孕婦中使用的相關臨床資料。
Olodaterol的臨床前資料顯示，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)。

作爲防範措施，建議懷孕期間應避免使用SPIOLTO RESPIMAT。

如同其他β_2-腎上腺素受體促效劑，SPIOLTO RESPIMAT所含成分olodaterol對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。

哺乳
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/停止哺乳或繼續/停止SPIOLTO RESPIMAT治療時，應考量哺乳對嬰兒的益處與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，應告知病患，SPIOLTO RESPIMAT的使用經驗中曾有病患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。若病患發生上述症狀，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. 安全性摘要

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_2-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5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 微公克/olodaterol 5微公克劑量組(1302位受試者)所觀察到的不良藥物反應(亦即可歸因於SPIOLTO RESPIMAT的事件)之粗估發生率。

下表爲所有SPIOLTO RESPIMAT臨床試驗中所報告之依據系統器官類別分列的不良反應。

這也包括先前單獨使用其中任一個別成分時所報告的所有不良反應。

發生頻率係以下列慣用定義：
極常見 (≥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)；極罕見(<1/10,000)；不明(無法從現有資料估計)

系統器官類別	不良反應	發生頻率
感染與寄生蟲病	鼻咽炎	罕見
代謝與營養病症	脫水	不明
神經系統病症	眩暈	不常見
	失眠	不常見
	頭痛	不常見
眼睛病症	視力模糊	罕見
	青光眼	不明
	眼內壓上升	不明
心臟病症	心房顫動	不常見
	心悸	不常見
	心搏過速	不常見
	上心室性心搏過速	罕見
血管病症	高血壓	不常見
呼吸、胸腔及縱隔腔病症	咳嗽	不常見
	發聲困難	罕見
	鼻出血	罕見
	喉炎	罕見
	咽頭炎	罕見
	支氣管痙攣	不明
	竇炎	不明
胃腸病症	口乾	常見
	便秘	不常見
	牙齦炎	罕見
	噁心	罕見
	口咽念珠菌感染	罕見
	腸阻塞 麻痺性腸阻塞	不明
	蛀牙	不明
	吞嚥困難	不明
	胃食道逆流疾病	不明
	舌炎	不明
	口腔炎	不明
皮膚與皮下組織病症、免疫系統病症	血管性水腫	罕見
	蕁麻疹	罕見
	過敏	罕見
	搔癢	罕見
	全身性過敏性反應	不明
	皮疹	不明
	皮膚乾燥	不明
	皮膚感染與皮膚潰瘍	不明
肌肉骨骼與結締組織病症	背痛[1]	罕見
	關節痛	罕見
	關節腫大	不明
腎臟與泌尿病症	尿液滯留	罕見
	排尿疼痛	罕見
	泌尿道感染	不明

[1]使用SPIOLTO RESPIMAT時曾通報、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的性質爲其tiotropium與olodaterol成分之抗膽鹼與β_2-腎上腺素能性質的結合。

抗膽鹼藥物之不良反應狀況
在爲期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爲口乾，其在SPIOLTO RESPIMAT治療組的發生率約1.7%，在tiotropium 5 微公克組與olodaterol 5 微公克組則分別爲2.7%與1%。SPIOLTO RESPIMAT治療組有1/1,029 (0.1 %)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(包括麻痺性腸阻塞)與尿滯留。

β-腎上腺素藥物之不良反應狀況
在爲期52週的長期SPIOLTO RESPIMAT臨床試驗中，最常觀察到的β-腎上腺素藥物之不良作用爲心悸、心搏過速與高血壓。

SPIOLTO RESPIMAT的成分olodaterol屬於長效型β_2-腎上腺素受體促效劑藥物。因此亦應注意與β-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，例如心律不整、心肌梗塞、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。醫護人員請透過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患者進行高達5微公克 / 10微公克(tiotropium/olodaterol)的研究，亦曾針對健康受試者進行高達10微公克/ 40微公克(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的抗蕈毒鹼作用加重，與/或olodaterol的β_2促效劑作用加重。

症狀
抗膽鹼劑tiotropium之用藥過量
高劑量的tiotropium可能導致抗膽鹼性徵兆及症狀發生。

不過，健康自願受試者在吸入單劑高達340微公克的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40微公克的 tiotropium吸入劑14天之後，除了口腔/喉嚨乾燥與鼻黏膜乾燥以外，未觀察到相關不良事件，唯一的例外爲從第7天開始唾液量明顯減少。

β_2-促效劑olodaterol之用藥過量
Olodaterol用藥過量可能導致β_2腎上腺素受體促效劑的典型作用加重，例如心肌缺血、高血壓或低血壓、心搏過速、心律不整、心悸、暈眩、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-阻斷劑，但務必非常謹慎，因爲使用β-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：
阻塞性呼吸道疾病治療用藥，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爲含有tiotropium(一種長效型蕈毒鹼受體拮抗劑)和olodaterol(一種長效型β_2-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。因爲中央呼吸道有較多蕈毒鹼受體，而β_2-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爲毒蕈鹼受體之長效專一性拮抗劑，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，透過拮抗乙醯膽鹼的膽鹼作用(支氣管收縮)，因而使支氣管平滑肌放鬆。此拮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爲四級銨(N-quaternary)之抗膽鹼劑，吸入後可選擇性地局部作用於支氣管，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_2-腎上腺素受體具有高親和力及高選擇性。
體外研究顯示，olodaterol對β_2-腎上腺素受體的促效活性，是對β_1-腎上腺素受體的241倍，也是對β_3-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_2-腎上腺素受體結合，將其活化而產生藥效。
此類呼吸道內的受體受到活化時，會導致細胞內的腺苷酸環化酶(adenyl cyclase)受到刺激；此爲調控環腺苷單磷酸(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爲長效型選擇性β_2-腎上腺素受體促效劑(long-acting selective beta$_2$-adrenoceptor agonist，簡稱LABA)，可快速產生藥效，且藥效可持續至少24小時。
β-腎上腺素受體可分爲三個亞型：β_1-腎上腺素受體主要存在心肌上、β_2-腎上腺素受體主要存在呼吸道平滑肌上、β_3-腎上腺素受體則主要存在脂肪組織上。β_2-腎上腺素受體促效劑可引發支氣管擴張。β_2-腎上腺素受體雖爲呼吸道平滑肌上的主要腎上腺素受體，但亦存在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_2-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高度選擇性的β_2-腎上腺素受體促效劑亦可能對心臟具有影響。

對心臟電生理學性質的影響
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18 微公克與54微公克(亦即治療劑量的3倍)治療12天期間，心電圖上的QT間隔未顯著延長。

Olodaterol
Olodaterol對心電圖QT/QTc間隔的影響，已在一項針對24名健康男性及女性自願受試者所進行的雙盲、隨機分組、以安慰劑及活性劑(moxifloxacin)對照的試驗中進行研究。研究顯示，相較於安慰劑，使用單劑10、20、30及50 mcg olodaterol之後，20分鐘至2小時之間的QT間隔與基準點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)，且對於個別矯正的QT (QTcI)，在所有的劑量下，QTc1雙尾90%信賴區間的上限值皆低於10 ms。

5 mcg及10 mcg olodaterol對心跳速率及節律的影響，已針對一項爲期48週、以安慰劑對照之第三期試驗的772名受試者子群，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患者。在統合分析中，第85、169與365天給藥後40分鐘時，校正後之QTcF (Fridericia校正)間隔相較於基準值的變化>30 ms的受試者比例，在SPIOLTO RESPIMAT組內分別爲3.1%、4.7%與3.6%，在olodaterol 5 mcg組內分別爲4.1%、4.4%與3.6%，而在tiotropium 5 mcg組內則分別爲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、爲期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、交叉用藥、爲期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。

受試者特徵
全球性的52週試驗 [試驗1與2] 所收錄的5162名受試者，大多數爲男性(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_1平均值爲1.37 L(GOLD 2 [50%]、GOLD 3 [39%]、GOLD 4 [11%])。β_2-促效劑反應平均值爲基準值的16.6% (0.171 L)。允許併用的肺部用藥包括吸入性類固醇 [47%]和xanthines [10%])。

爲期6週的試驗 [試驗3] 是在歐洲與北美進行。其所收錄的219名受試者大部分爲男性(59%)與白種人(99%)，平均年齡61.1歲。使用支氣管擴張劑後的FEV_1平均值爲1.55 L(GOLD 2 [64%]、GOLD 3 [34%]、GOLD 4 [2%])。β_2-促效劑反應平均爲基準值的15.9%(0.193 L)。允許併用的肺部用藥包括吸入性類固醇[41%]、xanthines [4%])。

對肺功能之作用
在爲期52週的試驗中，SPIOLTO RESPIMAT(每日一次於上午使用)相較於tiotropium 5 mcg可於使用第一劑之後5分鐘內明顯改善肺功能(SPIOLTO RESPIMAT的FEV_1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_1 AUC_{0-3h}反應和谷底期FEV_1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　SPIOLTO RESPIMAT組相較於tiotropium 5 mcg組和olodaterol 5 mcg組在24週後FEV_1 AUC_{0-3h}反應和谷底期FEV_1反應上的差異(試驗1與試驗2)

	FEV_1 AUC_{0-3h}反應				谷底期FEV_1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相較於	522	--	502	--	521	--	497	--
Tiotropium 5 microgram	526	0.117 L	500	0.103 L	520	0.071 L	498	0.050 L
Olodaterol 5 microgram	525	0.123 L	507	0.132 L	519	0.082 L	503	0.088 L

治療前基準點 FEV_1 = 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。

與基期時可逆性程度較低的病人相較，基期時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。根據病患的每日記錄結果，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。

在爲期6週的試驗中，於24小時的用藥間隔全程內，SPIOLTO RESPIMAT組的FEV_1反應均顯著高於tiotropium 5 mcg組、olodaterol 5 mcg組和安慰劑組(表2)。

表2　6週後，SPIOLTO RESPIMAT組相較於tiotropium 5 mcg組、olodaterol 5 mcg組與安慰劑組，在3小時、12小時與24小時之FEV1 (L)平均值上的差異以及在谷底期FEV1 (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[1]	谷底期
SPIOLTO RESPIMAT相較於	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

治療前基準點FEV_1 = 1.30 L
[1] 主要評估指標
所有比較的p值均<0.0001
n=受試者人數。

健康相關生活品質
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，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3)；且於全部的SGRQ領域中皆可看到改善效果。SGRQ總分改善幅度高於最小臨床重要差異值(MCID，定義爲自基準點以來至少下降4個單位)的受試者，SPIOLTO RESPIMAT組多於tiotropium 5 mcg組(57.5%相較於48.7%，p=0.0001)和olodaterol 5 mcg組(57.5%相較於44.8%，p<0.0001)。

表3：治療24週之後的SGRQ總分

		n	治療平均值(與基準值的差異)	與SPIOLTO RESPIMAT組的差異
				平均值(p-值)
總分	基準點		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。

呼吸困難
在24週之後，SPIOLTO RESPIMAT 組的TDI總分(focal score)平均值爲1.98單位，相較於tiotropium 5 mcg組(平均值差異爲0.36，p=0.008)和olodaterol 5 mcg組(平均值差異爲0.42，p=0.002)較爲改善。

TDI總分改善幅度高於最小臨床重要差異值(MCID，定義爲至少達1單位的數值)的受試者，SPIOLTO RESPIMAT組多於tiotropium 5 mcg組(54.9%相較於50.6%，p=0.0546)和olodaterol 5 mcg組(54.9%相較於48.2%，p=0.0026)。

救援藥物使用
接受SPIOLTO RESPIMAT治療者的日間及夜間救援藥物salbutamol使用量較tiotropium 5 mcg組和olodaterol 5 mcg組少(SPIOLTO RESPIMAT組的日間救援藥物使用次數平均爲0.76次/天，tiotropium 5 mcg組爲0.97次/天，olodaterol 5 mcg組爲0.87次/天，p<0.0001；夜間救援藥物使用次數平均爲1.24次/天，tiotropium 5 mcg組爲1.69次/天，olodaterol 5 mcg組爲1.52次/天，p<0.0001)。

病患全面評比
以病患全面評比(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幅度的改善。

急性惡化
過往研究已證實tiotropium 5 mcg的COPD急性惡化在統計上顯著低於安慰劑。爲期52週的樞紐試驗(試驗1和試驗2)將COPD急性惡化納爲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急性惡化的病患比例在SPIOLTO RESPIMAT組內爲27.7%，在tiotropium 5 mcg組內則爲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。

吸氣容量、呼吸不適以及運動耐力
SPIOLTO RESPIMAT在COPD患者中對吸氣容量、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：
(i) 於固定功率單車騎乘過程中，以SPIOLTO RESPIMAT與tiotropium 5 mcg、olodaterol 5 mcg和安慰劑比較、交叉用藥、爲期6週的2項重複試驗(450人使用SPIOLTO RESPIMAT)[試驗4與5]
(ii) 於固定功率單車騎乘(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、爲期12週的1項試驗 [試驗6]

在6週之後， SPIOLTO RESPIMAT組用藥後2小時之休息時呼氣容量顯著優於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可使固定功率單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爲454秒，安慰組爲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爲466秒，安慰劑組爲411秒，改善13.4%，p<0.0001)。

在試驗6中，12週之後，SPIOLTO RESPIMAT可使固定功率單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爲528秒，安慰劑組爲464秒，改善13.8%，p=0.021)。

兒童族群
依據藥物類別豁免規定，歐洲藥品局已豁免藥廠提交針對慢性阻塞性肺疾(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
以吸入途徑同時投予tiotropium和olodaterol時，各成分的藥物動力學參數係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%可進入體循環。研究發現以Tiotropium bromide口服液劑型投藥時，絕對生體可用率爲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：健康自願者於吸入olodaterol之後，絕對生體可用率估計約爲30%，但以口服液劑型投藥時，絕對生體可用率低於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。

分佈
*Tiotropium*與血漿蛋白的結合率為72%，而分佈體積為32 L/kg。在大鼠的實驗顯示，tiotropium無法穿透血腦障壁。

*Olodaterol*與血漿蛋白的結合率約爲60%，而分佈體積爲1110 L。Olodaterol爲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%以原型藥物的型態經由尿中排出」得證。
Tiotropium爲一酯類，可經由非酵素途徑分解成醇類和酸類成分(分別爲N-methylscopine和dithienylglycolic acid)，兩者都不會與蕈毒鹼受體結合。在人類肝臟微粒體和人類肝細胞中進行的體外實驗顯示，有一部分藥物(佔靜脈投予劑量的<20%)經由細胞色素P450(CYP)2D6和3A4以氧化方式及後續的麩胱甘肽(glutathion)共軛結合作用代謝成多種第二階段代謝產物。

*Olodaterol*可經由直接葡萄糖醛酸化作用(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，僅有非共軛結合態的脫甲基產物可與β_2-受體結合；但在長期吸入建議治療劑量、或最高爲其4倍的劑量時，血漿中仍偵測不到此代謝產物。細胞色素P450同功酶CYP2C9及CYP2C8(CYP3A4的貢獻極微)皆參與olodaterol的脫甲基作用，而尿苷雙磷酸葡萄糖醛酸基轉移酶(uridine diphosphate glycosyl transferase)同功酶UGT2B7、UGT1A1、1A7及1A9則參與olodaterol 葡萄糖醛酸苷(olodaterol glucuronides)的形成過程。

清除
Tiotropium：在健康自願者的總清除率爲880 mL/min。經靜脈投予的tiotropium主要皆以原型藥物的型態由尿中排出(74%)。在穩定狀態下由COPD患者吸入時，尿中排泄量爲劑量的18.6%，其餘則主要是腸道中未被吸收、即將由糞便排除的藥物。Tiotropium的腎臟清除率超過腎絲球過濾率，代表腎臟會將藥物主動分泌至尿中。經COPD患者吸入後，tiotropium的有效半衰期爲27到45小時之間。

Olodaterol：Olodaterol在健康自願者的總清除率爲872 ml/min，腎臟清除率爲173 mL/min。在靜脈注射[^{14}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%爲原型態的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，在用藥間隔期間內，原型olodaterol從尿液排泄的總量佔該劑量的5-7%。吸入後血漿中的olodaterol濃度以二相方式排除，終端半衰期約爲45小時。

c. 在病患中的特性
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患者中爲347 mL/min，在≥65歲的COPD患者中則爲275 mL/min。這並未導致$AUC_{0-6,ss}$或$C_{max,ss}$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患者與296名氣喘患者)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。

人種
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，以最高劑量爲建議治療劑量兩倍的Olodaterol Respimat治療最長一年時，未發現任何安全上的顧慮。

腎功能不全
Tiotropium：輕度腎功能不全(CL_{CR} 50-80 mL/min)的COPD患者每日吸入一次tiotropium直到穩定狀態後，$AUC_{0-6,ss}$(高出1.8到30%)會稍高於腎功能正常者(CL_{CR} >80 mL/min)，而$C_{max,ss}$則相近。中至重度腎功能不全(CL_{CR} <50 mL/min)的受試者經靜脈施用tiotropium後，總暴露量會是腎功能正常者的兩倍(AUC_{0-4h}高出82%，C_{max}高出52%)；吸入乾粉後的觀察可驗證上述結果。

Olodaterol: 腎功能不全病患的全身性暴露量未出現具臨床重要性的增加。

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，是腎臟的排除作用(在年輕健康自願者中佔74%)，以及酯類單純經由非酵素途徑分解成無藥理活性之產物的作用。

Olodaterol：在輕度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。尚未針對重度肝功能不全的病患進行研究。

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。

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、胚胎/胎兒發育、分娩或出生後之發育的有害作用僅在對母體產生毒性的劑量下才會出現。Tiotropium bromide在大鼠或兔子不具致畸胎性。在局部或全身性暴露量超過治療暴露量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。
觀察到大鼠卵巢繫膜平滑肌瘤(mesovarian leiomyoma)與小鼠子宮平滑肌瘤(leiomyoma)及平滑肌肉(leiomyosarcoma)的發生率皆增高。此爲在嚙齒類動物長期暴露於高劑量β2-促效劑之後觀察到的一種類別效應。目前爲止尚未發現β2-促效劑與癌症有關。

大鼠中，在1054 mcg/kg/天的吸入劑量(爲5 mcg劑量下人體暴露量[$AUC_{(0-24h)}$]的>2600倍)下，未發生致畸胎作用。懷孕的NZW兔子中，在 2489 mcg/kg/天的吸入劑量(依據$AUC_{(0-24h)}$計算，約爲5 mcg劑量下人體暴露量的7130倍)下，olodaterol會引發ß-腎上腺素受體刺激作用所造成的特有胎兒毒性，包括補綴性成骨作用(patchy ossifications)、骨骼較短或彎曲、眼睛張開不完全、顎裂、心血管異常。在974 mcg/kg/天的吸入劑量(依據$AUC_{(0-24h)}$計算，約爲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
氯化烷基二甲基苄基胺(benzalkonium chloride)、依地酸二鈉(disodium edetate)、純水、用以調整酸鹼值之鹽酸。

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。
本產品在藥罐插放入吸入器之後，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 容器之性質與容量
與本藥品接觸之容器的種類與材質：
藥液裝於聚乙烯/聚丙烯材質之藥罐，使用有矽膠密封圈的聚丙烯材質蓋子。藥罐包裹在鋁製圓筒內。
每個藥罐裝有4毫升吸入劑溶液。

包裝：
100毫升以下鋁罐附舒沛噴吸入器。

供應的包裝大小與裝置：
一罐4.0毫升鋁罐附一個舒沛噴吸入器。
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。

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

藥商：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
地址：台北市民生東路三段49/51號12樓

R1g/UK/SPC/1 16/06/2015