

“必肺宜”氣化噴霧劑 7.2 / 5.0 微克/劑量

Bevespi Aerosphere® 7.2/5.0 micrograms

Pressurised Inhalation, Suspension

衛部藥輸字第 027524 號

本藥須由醫師處方使用

1 適應症

BEVESPI AEROSPHERE®是 glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate 的組合藥品，適用於慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)病人氣流阻塞的長期維持治療。

重要的使用限制：BEVESPI AEROSPHERE 不適用於緩解急性支氣管痙攣或治療氣喘 [見警語和注意事項(5.1, 5.2)]。

2 用法用量

BEVESPI AEROSPHERE (glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 7.2 微克/5.0 微克，相當於 glycopyrrolate/formoterol fumarate 9 微克/4.8 微克)的用法是每天兩次，早晚各一次，每次吸入兩下，僅供口腔吸入使用。不可超過每天兩次，每次吸入兩下。

BEVESPI AEROSPHERE 每罐含有 120 次吸入量。藥罐附有一個劑量顯示器，指示剩餘吸入次數。劑量顯示器的顯示，會在每啟動十次後移動。當可吸入次數即將用完時，劑量顯示器的顯示窗口，其數字背景顏色會變紅。當 BEVESPI AEROSPHERE 劑量顯示器的顯示窗口表示為零時，即應丟棄。

對於確保每次啟動時含有適當的藥物含量，正確裝填 BEVESPI AEROSPHERE 極其重要。第一次使用 BEVESPI AEROSPHERE 前要進行裝填。裝填 BEVESPI

AEROSPHERE 的方式如下；遠離臉部對空釋放 4 次噴霧，並且在每次噴霧前振搖均勻。當吸入器超過 7 天未使用時，BEVESPI AEROSPHERE 必須重新進行裝填。重新裝填 BEVESPI AEROSPHERE 的方式是遠離臉部對空釋放 2 次噴霧，並且在每次噴霧前搖晃均勻。

3 劑型和規格

加壓驅動定量噴霧吸入劑(氣化噴霧劑)：BEVESPI AEROSPHERE 是一種加壓定量吸入器，吸入一次遞送 7.2 微克 glycopyrronium 和 5.0 微克 formoterol fumarate dihydrate。

吸入兩次等於一個劑量。BEVESPI AEROSPHERE 每罐含有 120 次吸入量。藥罐附有一個劑量顯示器，以及白色塑膠啟動器和橙色防塵蓋。

4 禁忌症

BEVESPI AEROSPHERE 禁用於：

- 使用長效 β_2 交感神經作用劑(LABA)，包括 formoterol fumarate (BEVESPI AEROSPHERE 的活性成分之一)，而未使用吸入性類固醇的氣喘病人[見警語和注意事項(5.1)]。BEVESPI AEROSPHERE 不適用於治療氣喘。
- 對 glycopyrronium、formoterol fumarate dihydrate 或本品任何成分過敏的病人[見警語和注意事項(5.5)]。

5 警語和注意事項

5.1 嚴重氣喘相關事件—住院、插管、死亡

- BEVESPI AEROSPHERE 在氣喘病人的安全和療效尚未確立。BEVESPI AEROSPHERE 不適用於治療氣喘 [見禁忌症 (4)]。
- 使用 LABA 單一療法治療氣喘 [未使用吸入性類固醇 (ICS)]，與氣喘相關死亡風險增加有關。對照臨床試驗的現有資料也顯示，使用 LABA 單一療法會增加兒童和青少年病人的氣喘相關住院風險。這些結果視為 LABA 單一療法的同類藥品效應。大型臨床試驗的資料顯示，以固定劑量複方使用 LABA 合併 ICS 時，相較於單獨使用 ICS，嚴重氣喘相關事件 (住院、插管、死亡) 的風險並未顯著增加。
- 一項為期 28 週的安慰劑對照美國試驗比較另一種 LABA (salmeterol)與安慰劑的安全性，二者各自加到一般氣喘治療中，顯示在接受 salmeterol 的受試者中氣喘相關死亡增加(salmeterol 治療組受試者 13/13,176 相較於安慰劑治療組受試者 3/13,179；RR 4.37，95% CI：1.25, 15.34)。氣喘相關死亡風險增加被認為是 LABA 的同類效應，包括 formoterol fumarate，其為 BEVESPI AEROSPHERE 的活性成分之一。
- 目前還沒有進行足以確認接受 BEVESPI AEROSPHERE 治療的病人氣喘相關死亡率是否增加的臨床試驗。
- 現有資料顯示 COPD 病人使用 LABA 的死亡風險並未增加。

5.2 疾病惡化和急性發作

不可在 COPD 急性惡化的病人中啟用 BEVESPI AEROSPHERE，這種狀況可能有致命的危險。BEVESPI AEROSPHERE 尚未在 COPD 急性惡化的病人中做過研究。這種情況不適合使用 BEVESPI AEROSPHERE。

BEVESPI AEROSPHERE 不可用來緩解急性症狀，例如作為救援療法來治療支氣管痙攣的急性發作。尚未有研究使用 BEVESPI AEROSPHERE 來緩解急性症狀，不可為此目的使用額外的劑量。急性症狀應該使用吸入性短效 β_2 作用劑治療。

開始使用 BEVESPI AEROSPHERE 時，應同時指示一直規律使用吸入性短效 β_2 受體作用劑(例如每天 4 次)的病人，停止規律使用這些藥物，並且僅將其用於緩解急性呼吸道症狀。醫師開立 BEVESPI AEROSPHERE 處方時，也應同時處方一種吸入性短效 β_2 受體作用劑，並且指導病人應該如何使用。吸入性 β_2 作用劑的使用增加，是疾病惡化的信號，需要立即就醫。

慢性阻塞性肺病可能在數小時內急劇惡化，或在幾天或更長時間內慢慢惡化。如果 BEVESPI AEROSPHERE 無法再控制住支氣管收縮的症狀，或病人的吸入性短效 β_2 作用劑效果變差，或病人需要的短效 β_2 作用劑吸入量比平常多，這些都可能是疾病惡化的標誌。在這種情況下，應立即重新評估病人和 COPD 的治療方案。在這種情況下，增加 BEVESPI AEROSPHERE 的每日劑量超出所建議劑量，並不合適。

5.3 避免過度使用 BEVESPI 並避免與其他長效 β_2 作用劑一起使用

與含有 β_2 作用劑的吸入性藥物一樣，BEVESPI AEROSPHERE 的使用頻率和劑量不可超過建議劑量，也不可與其他含 LABA 的藥物併用，因為可能導致用藥過量。曾有報告顯示，臨床上顯著的心血管效應和死亡事件，與吸入性擬交感神經藥物使用過量有關。使用 BEVESPI AEROSPHERE 的病人不可因任何理由使用另一種含有 LABA 的藥物[見藥物交互作用(7.1)]。

5.4 逆理性支氣管痙攣

與其他吸入性藥物一樣，BEVESPI AEROSPHERE 可能引起逆理性支氣管痙攣，這可能會危及生命。BEVESPI AEROSPHERE 給藥後，如果出現逆理性支氣管痙攣，應立即使用吸入性短效支氣管擴張劑治療，而 BEVESPI AEROSPHERE 應立即停藥，並應制定替代療法。

5.5 過敏反應，包括急性過敏 (Anaphylaxis)

曾有給予 BEVESPI AEROSPHERE 之主成分 glycopyrronium 或 formoterol fumarate dihydrate 後立即出現過敏反應的報告。如果出現表明過敏反應的徵象，特別是血管性水腫(包括呼吸或吞嚥困難，舌頭、嘴唇和臉部腫脹)、蕁麻疹或皮疹，應立即停用 BEVESPI AEROSPHERE 並考慮替代治療。

5.6 心血管效應

Formoterol fumarate dihydrate 像其他 β_2 作用劑一樣，能使某些病人產生臨床上顯著的心血管效應，例如由脈搏速率、收縮壓或舒張壓的測量值升高或症狀所示[見臨床藥理學(12.2)]。如果發生此種效應，可能需要停用 BEVESPI AEROSPHERE。另外，報導指出 β 作用劑會引起心電圖變化，例如 T 波扁平化、QTc 間期延長、ST 段下降，然而這些發現的臨床意義不明。

因此，BEVESPI AEROSPHERE 應慎用於有心血管疾病的病人，特別是冠狀動脈機能不全，心律不整和高血壓。

5.7 狹角性青光眼惡化

狹角性青光眼病人應慎用 BEVESPI AEROSPHERE。處方醫師和病人應警覺急性狹角性青光眼的徵象和症狀 (例如眼睛疼痛或不適、視力模糊、虹視 (visual halo) 或

有色影像伴隨結膜充血眼睛發紅和角膜水腫)。指示病人如果出現其中任何一種徵象或症狀，立即諮詢醫師。

5.8 尿液滯留惡化

尿液滯留病人應慎用 BEVESPI AEROSPHERE。處方醫師和病人應警覺尿液滯留的徵象和症狀 (例如排尿困難，排尿疼痛)，特別是前列腺肥大或膀胱頸阻塞的病人。指示病人如果出現其中任何一種徵象或症狀，立即諮詢醫師。

5.9 同時存在的病況

與所有含擬交感神經胺的藥物一樣，BEVESPI AEROSPHERE 應慎用於有痙攣性疾病(convulsive disorders)或甲狀腺毒症的病人，以及對擬交感神經胺非常敏感的病人。報導指出，以靜脈注射給予相關 β_2 作用劑 albuterol 的劑量時，會加重先前存在的糖尿病和酮酸中毒。

5.10 低鉀血症和高血糖症

β_2 作用劑藥物可能會使某些病人產生顯著的低鉀血症，或許是通過細胞內分流所致，可能會產生不良心血管效應[見臨床藥理學(12.2)]。血鉀下降通常是暫時的，不需要補充鉀。 β_2 作用劑藥物可能會使某些病人出現暫時性的高血糖。在對 COPD 病人評估 BEVESPI AEROSPHERE 的兩項 24 週臨床試驗和一項 28 週安全性延伸試驗中，沒有證據表明對血糖或血鉀的治療效果。

6 不良反應

以下不良反應在仿單的其他地方有更詳細的描述：

- 逆理性支氣管痙攣 [見警語和注意事項(5.4)]
- 過敏反應，包括急性過敏 [見禁忌症(4)，警語和注意事項(5.5)]
- 心血管效應 [見警語和注意事項(5.6)]
- 狹角性青光眼惡化 [見警語和注意事項(5.7)]
- 尿液滯留惡化 [見警語和注意事項(5.8)]
-

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在不同的條件下進行的，所以在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不能直接與另一種藥物臨床試驗中的發生率進行比較，也不能反映實務中觀察到的發生率。

BEVESPI AEROSPHERE 臨床試驗計畫在兩個 24 週肺功能試驗、一個 28 週長期安全性延伸研究和 10 個其他短期試驗中納入 4,911 名 COPD 病人。共有 1,302 名受試

者接受至少 1 劑 BEVESPI AEROSPHERE。下面描述的安全數據是根據兩個 24 週試驗和一個 28 週長期安全性延伸試驗。在其他試驗觀察到的不良反應與這些確認性試驗觀察到的類似。

24 週試驗

表 1 中 BEVESPI AEROSPHERE 的不良反應發生率是根據兩個 24 週安慰劑對照試驗的報告(試驗 1：n=2,100，試驗 2：n=1,610)。在 3,710 名受試者中，56%為男性，91%為白種人(Caucasian)。他們的平均年齡為 63 歲，平均吸煙史為 51 包/年，其中 54%經確定為目前仍在吸煙者。篩檢時，吸入支氣管擴張劑之後的平均用力呼氣一秒量(FEV₁)百分比預測值為 51%(範圍：19%至 82%)和平均可逆性百分比為 20%(範圍：-32%至 135%)。

受試者接受下列其中一種治療：BEVESPI AEROSPHERE、glycopyrronium 14.4 微克、formoterol fumarate dihydrate 10 微克、或安慰劑每天兩次或活性藥物對照。

表 1 慢性阻塞性肺病病人使用 BEVESPI AEROSPHERE 發生率≥2%且比使用安慰劑更常見的不良反應

不良反應	BEVESPI AEROSPHERE (n=1036) %	Glycopyrronium 14.4 mcg BID (n=890) %	Formoterol fumarate dihydrate 10mcg BID (n=890) %	安慰劑 (n=443) %
呼吸道、胸部和縱膈發生異常				
咳嗽	4.0	3.0	2.7	2.7
感染和寄生蟲感染				
尿路感染	2.6	1.8	1.5	2.3

其他 BEVESPI AEROSPHERE 不良反應定義為發生率>1%且低於 2%，但比安慰劑更常見的事件，包括：關節痛、胸痛、牙膿瘍、肌肉痙攣、頭痛、口咽痛、嘔吐、四肢疼痛、頭暈、焦慮、口乾、跌倒、流感、疲勞、急性鼻竇炎、挫傷。

長期安全性延伸試驗

在一項 28 週長期安全性延伸試驗中，成功完成試驗 1 或試驗 2 的 893 名受試者再接受最多 28 週的治療，BEVESPI AEROSPHERE、glycopyrronium 14.4 微克、formoterol fumarate dihydrate 10.0 微克每天兩次或活性對照的總治療期最多共 52 週。因為受試者從試驗 1 或試驗 2 繼續進入安全性延伸試驗，所以長期安全性延伸試驗的人口統計學和基線特徵與上述安慰劑對照療效試驗的類似。長期安全性試驗報告的不良反應與在 24 週安慰劑對照試驗中觀察到的結果一致。

另外的不良反應：其他與 formoterol fumarate dihydrate 成分有關的不良反應包括：過敏反應、高血糖症、睡眠障礙、激躁、煩躁不安、震顫、噁心、心搏過速、心悸、心律不整(心房纖維顫動、室上性心搏過速和期外收縮)。

6.2 上市後使用經驗

以下是 BEVESPI AEROSPHERE 核准上市後出現的不良反應。由於這些反應是由病人自發通報，病人族群人數不明，因此無法準確估計發生率，也無法確立與藥物的因果關係。

在 BEVESPI AEROSPHERE 的上市後使用經驗中，曾有過敏和尿液滯留的報告。

7 藥物交互作用

尚未以 BEVESPI AEROSPHERE 進行正式的藥物交互作用研究。

7.1 腎上腺素性藥物

若由任何途徑給予額外的腎上腺素性藥物，應小心使用，因為可能會加強 formoterol (其為 BEVESPI AEROSPHERE 的成分之一) 的交感神經作用 [見警語和注意事項(5.3)]。

7.2 黃嘌呤(Xanthine)衍生物、類固醇或利尿劑

與黃嘌呤衍生物、類固醇或利尿劑合併治療可能會加強 β_2 腎上腺素受體作用劑 (例如 formoterol，其為 BEVESPI AEROSPHERE 的成分之一) 的低血鉀效果。

7.3 非保鉀利尿劑

β_2 作用劑可能會使因給予非保鉀利尿劑(如環利尿劑或 thiazide 類利尿劑)造成的心電圖改變和/或低鉀血症急劇惡化，尤其是在 β_2 作用劑的用量超過建議劑量的時候。在兩個對 COPD 病人進行的 24 週、安慰劑對照組試驗期間，約有 17% 的受試者服用非保鉀利尿劑。服用非保鉀利尿劑的受試者中，不良事件的發生率在 BEVESPI AEROSPHERE 治療組和安慰劑組間是相似的。此外，在這兩個 24 週的試驗期間，在服用非保鉀利尿劑的受試者中，沒有證據表明 BEVESPI AEROSPHERE 相較於安慰劑對血清鉀有治療效果。不過，當 BEVESPI AEROSPHERE 與非保鉀利尿劑併用時應謹慎。

7.4 單胺氧化酶抑制劑、三環抗抑鬱劑、QTc 延長藥物

與其他 β_2 作用劑一樣，BEVESPI AEROSPHERE 用於使用單胺氧化酶抑制劑或三環抗抑鬱劑或其他已知會延長 QTc 間期的藥物治療的病人應當格外小心，因為這些藥物可能會加強腎上腺素作用劑對心血管系統的作用。已知會延長 QTc 間期的藥物可能與心室性心律不整的風險增加有關。

7.5 β 阻斷劑

β 腎上腺素受體拮抗劑(β -阻斷劑)和 BEVESPI AEROSPHERE 同時使用時，可能會干擾彼此的作用。 β 阻斷劑不只阻斷 β_2 作用劑的治療作用，也可能使 COPD 病人發生嚴重的支氣管痙攣。因此，COPD 病人通常不應該接受 β 阻斷劑。但在某些情況下(例如作為心肌梗塞後的預防措施)，COPD 病人除了使用 β 阻斷劑且可能沒有可接受的替代方案時，在這種情況下，可考慮使用具心臟選擇性的 β 阻斷劑，但仍應謹慎使用。

7.6 抗膽鹼藥物

與抗膽鹼藥物併用有相加性交互作用的可能。因此，要避免併用 BEVESPI AEROSPHERE 和其他抗膽鹼藥物，因為這可能會導致抗膽鹼藥物不良反應的增加[見警語和注意事項(5.7, 5.8)和不良反應(6)]。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

BEVESPI AEROSPHERE 或其個別成分 glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate 目前並沒有針對孕婦適當且對照良好的試驗可得知藥物相關風險。

在動物生殖試驗中，glycopyrrolate 經皮下途徑單獨用於大鼠和兔子，分別在大約 2,700 和 5,400 倍人類每日吸入最大建議劑量 (MRHDID) 暴露量下，並未造成結構異常或影響胎兒存活。Glycopyrrolate 在高達 2,700 倍 MRHDID 暴露量下，並未影響大鼠幼崽的身體、功能和行為發育。

Formoterol fumarate 經口途徑單獨用於大鼠和兔子，分別在 1,500 和 61,000 倍 MRHDID 劑量下造成結構異常。Formoterol fumarate 用於大鼠時，在 110 倍 MRHDID 劑量下也會導致胎兒死亡、出生時和哺乳期間幼崽死亡數增加，和幼崽體重減輕。這些不良作用通常發生在經口施用高倍數 MRHDID 的 formoterol fumarate 以提高全身暴露量時。大鼠接受 350 倍 MRHDID 以內的吸入劑量，並未觀察到結構異常、胎兒死亡或影響發育。

臨床考量

分娩或生產：目前並無任何適當且控制良好的人體試驗曾經探討過 BEVESPI AEROSPHERE 對早產和足月產的效果。因為 β_2 受體作用劑可能會干擾子宮收縮，所以只有在潛在效益大於潛在危險時，才可在分娩時使用 BEVESPI AEROSPHERE。

試驗資料

動物試驗資料

Glycopyrronium

在懷孕大鼠自孕期第 6 至 17 天器官生成期間給藥的胚胎-胎兒發育試驗中，glycopyrronium 並未造成結構異常或影響胎兒存活；不過，在 2700 倍 MRHDID

的最大測試劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體皮下注射 10,000 mcg/kg/day 劑量), 出現母體毒性且胎兒體重略微減輕。在 270 倍 MRHDID 以內的劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體皮下注射最多 1000 mcg/kg/day 劑量), 胎兒體重不受影響。在 270 倍 MRHDID 和更高劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體皮下注射 1000 mcg/kg/day 以上劑量), 觀察到母體毒性。

在懷孕兔子自孕期第 6 至 18 天器官生成期間給藥的胚胎-胎兒發育試驗中, glycopyrronium 並未造成結構異常或影響胎兒存活; 不過, 在 5400 倍 MRHDID 的最大測試劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體皮下注射 10,000 mcg/kg/day 劑量), 出現母體毒性且胎兒體重略微減輕。在 540 倍 MRHDID 以內的劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體皮下注射最多 1000 mcg/kg/day 劑量), 胎兒體重不受影響。在 540 倍 MRHDID 和更高劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體皮下注射 1000 mcg/kg/day 以上劑量), 觀察到母體毒性。

在一項懷孕大鼠的產前和產後發育試驗中, 雌鼠自孕期第 6 天到哺乳期間接受 glycopyrronium, 劑量為 100、1000 和 10,000 mcg/kg/day。在 2,700 倍 MRHDID 劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體皮下注射 10,000 mcg/kg/day 劑量), 幼崽自出生到哺乳期的體重增幅略微減少; 不過離乳後的幼崽體重增幅未受影響。在 2,700 倍 MRHDID 以內的劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體皮下注射最多 10,000 mcg/kg/day 劑量), 對幼崽的身體、功能和行為發育並無治療相關作用。在 270 倍 MRHDID 和更高劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體皮下注射 1000 mcg/kg/day 以上劑量), 孕期第 6 至 18 天觀察到母體毒性。

Formoterol Fumarate Dihydrate

在生育力和生殖試驗中, 雄性大鼠自交配前至少 9 週, 雌性自交配前 2 週, 經口給藥並持續到整個交配期。雌性持續給藥直到孕期第 19 天或子代離乳為止, 雄性給藥最多 25 週。大鼠經口使用 1,500 倍 MRHDID 劑量 (按 mcg/m² 計算, 母體口服 3,000 mcg/kg/day 以上劑量), 觀察到胎兒發生臍疝。大鼠經口使用 8,000 倍 MRHDID 劑量 (按 mcg/m² 計算, 母體口服 15,000 mcg/kg/day 以上劑量), 觀察到胎兒發生短頷。在 8,000 倍 MRHDID 劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體口服 15,000 mcg/kg/day 劑量), 懷孕延長。懷孕期間在約 1,500 倍 MRHDID 和更高劑量下 (按 mcg/m² 計算, 口服 3,000 mcg/kg/day 以上劑量), 發生胎兒和幼崽死亡。

在另一項懷孕大鼠的胚胎胎兒發育試驗中, 孕期器官形成期間給藥, 在 350 倍 MRHDID 以內的劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體吸入最多 690 mcg/kg/day 劑量), 並未觀察到結構異常、胚胎死亡作用或發育作用。

在一項懷孕兔子的胚胎胎兒發育試驗中, 孕期第 6 至 18 天器官形成期間給藥, 在 61,000 倍 MRHDID 劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體口服 60,000 mcg/kg/day 劑量), 觀察到胎兒發生肝臟包膜下囊腫。在 3,500 倍 MRHDID 以內的劑量下 (按 mcg/m² 計算, 母體口服最多 3,500 mcg/kg/day 劑量), 並未觀察到致畸胎作用。

在一項懷孕大鼠的產前和產後發育試驗中, 雌鼠自孕期第 6 天 (植入完成) 到哺乳期間接受 formoterol 口服劑量 0、210、840、3,400 mcg/kg/day。在 110 倍

MRHDID 和更高劑量下 (按 mcg/m² 計算，母體口服 210 mcg/kg/day 以上劑量)，發現出生至產後 26 天的幼崽存活率降低，不過沒有劑量反應關係的證據。對於大鼠幼崽的身體、功能和行為發育，並沒有治療相關作用。

8.2 哺乳

風險摘要

關於 BEVESPI AEROSPHERE、glycopyrronium 或 formoterol fumarate dihydrate 對哺乳幼兒或乳汁產量的作用，目前並無資料。關於 glycopyrronium 或 formoterol fumarate dihydrate 是否會進入人類乳汁，目前並無資料。未給藥的大鼠幼崽從暴藥的母鼠吸乳後，曾在血漿中檢測出 Formoterol fumarate dihydrate 和 glycopyrronium [見試驗資料]。應綜合考量哺乳對於嬰兒發育和健康的效益、母親的 BEVESPI AEROSPHERE 臨床需求，以及 BEVESPI AEROSPHERE 或母親的疾病是否會對哺乳嬰兒造成不良作用。

動物試驗資料

在大鼠的生殖/發育毒性試驗中，產後第 4 天測量 glycopyrrolate 的血漿濃度。幼崽的最大濃度是母體劑量 10 mg/kg/day 的 6% (給藥後 0.5 小時母體濃度 1610 ng/mL，對應至給藥後 1 小時幼崽血漿濃度 96 ng/mL)。

在大鼠的生育力和生殖試驗中，產後第 15 天測量幼崽的 formoterol [見特殊族群之使用 (8.1)]。在 15 mg/kg 最高劑量下，從母體接受哺乳後之幼崽的最大血漿濃度估計為 4.4% (幼崽 0.24 nmol/L，母體 5.5 nmol/L)。

8.4 兒童之使用

BEVESPI AEROSPHERE 不適用於兒童。BEVESPI AEROSPHERE 用於兒童的安全性與療效尚未確立。

8.5 老年人之使用

根據現有數據，老年病人使用 BEVESPI AEROSPHERE 無須調整劑量，但不能排除有些老年人較為敏感的可能性。

使用 BEVESPI AEROSPHERE 治療 COPD 的確認性試驗納入 1,680 名 65 歲(含)以上的受試者，其中有 290 人為 75 歲(含)以上的受試者。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並未觀察到任何安全性或有效性整體性差異。

8.6 肝功能不全

目前尚無針對肝功能不全病人進行過使用 BEVESPI AEROSPHERE 的正式藥動學研究。然而，由於 formoterol fumarate 主要是通過肝臟代謝清除，肝功能不全可能會導致 formoterol fumarate 在血漿中蓄積。因此，肝臟疾病病人應受到密切監測。

8.7 腎功能不全

目前尚無針對腎功能不全的病人進行過使用 BEVESPI AEROSPHERE 的正式藥動學研究。重度腎功能不全(肌酸酐清除率 ≤ 30 mL/min/1.73 m²)或需要透析的末期腎病病人，應僅在預期效益大於潛在風險時，考慮使用 BEVESPI AEROSPHERE [見臨床藥理學(12.3)]。

10 過量

目前尚無 BEVESPI AEROSPHERE 使用過量的案例報告。BEVESPI AEROSPHERE 含有 glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate 兩種成分；因此以下關於其個別成分使用過量之風險的說明也適用於 BEVESPI AEROSPHERE。用藥過量的治療包括停用 BEVESPI AEROSPHERE，同時制定適當的症狀治療及/或支持性治療。可考慮審慎使用心臟選擇性 β 受體阻斷劑，但應謹記這類藥物可能會引發支氣管痙攣。建議對用藥過量的病例進行心臟監測。

Glycopyrronium

高劑量的 glycopyrronium (BEVESPI AEROSPHERE 的成分)可能會引發抗膽鹼徵象和症狀，例如噁心、嘔吐、頭暈、頭暈、頭昏眼花、視力模糊、眼內壓升高(引起疼痛、視力障礙或眼睛發紅)、便秘或排尿困難。

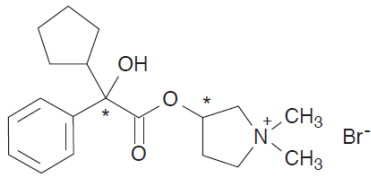
Formoterol Fumarate Dihydrate

Formoterol fumarate dihydrate 使用過量可能導致 β_2 作用劑典型作用過強的徵象與症狀：癲癇發作、心絞痛、高血壓、低血壓、心搏過速、心房和心室頻脈心律不整、緊張、頭痛、震顫、心悸、肌肉痙攣、噁心、頭暈、睡眠障礙、代謝性酸中毒、高血糖症、低鉀血症。如同所有吸入性擬交感神經作用藥物一樣，心跳停止甚至死亡可能與 formoterol fumarate dihydrate 過量有關。

11 說明

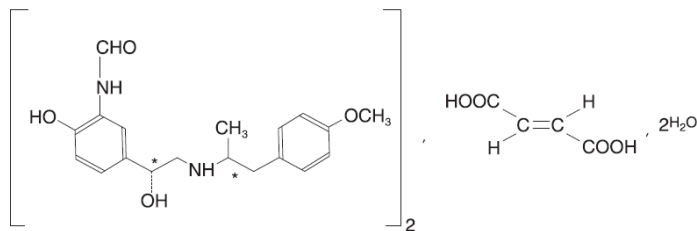
BEVESPI AEROSPHERE (Glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate)吸入氣化噴霧劑是一種加壓定量吸入器，其中含有微粉化的 glycopyrronium bromide (抗膽鹼藥)和微粉化的 formoterol fumarate dihydrate(一種長效 β_2 腎上腺素性作用劑)，供口腔吸入使用。

Glycopyrronium bromide 是四級銨鹽，化學名如下：(RS)-[3(SR)-Hydroxy-1, 1-dimethylpyrrolidinium bromide] α -cyclopentylmandelate。Glycopyrronium bromide 是一種易溶於水的粉末。分子式為 C₁₉H₂₈BrNO₃，分子量為 398.33 g/mol。結構式如下：



Glycopyrronium bromide 含有兩個對掌中心(在以上結構中用*表示)並且是 R,S 和 S,R 非鏡像異構物(diastereomers)1 : 1 混合物的外消旋體。活性部分 glycopyrronium 是 glycopyrronium bromide 帶正電荷的離子。

Formoterol fumarate dihydrate 的化學名為 N-[2-Hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[[(1RS)-2(4-methoxyphenyl)-1-methylethyl]-amino] ethyl]phenyl] formamide, (E)-2-butenedioate dihydrate 二水合物。Formoterol fumarate dihydrate 是一種微溶於水的粉末。分子式為 $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$ ，分子量為 840.91g/mol。結構式如下：



Formoterol fumarate dihydrate 含有兩個對掌中心(在以上結構中用*表示)，且由單一鏡像異構物對(R,R 和 S,S 的外消旋體)組成。

BEVESPI AEROSPHERE 被製成以氫氟烷烴(HFA 134a)為推進劑的加壓定量吸入器，包含 120 次吸入劑量。藥罐附有一個劑量顯示器，並且提供一個白色塑膠啟動器本體、吸嘴和一個橙色防塵蓋。

裝填後，每次啟動吸入器就從閥定量供給 10.4 微克 glycopyrrolate (相當於 8.3 微克 glycopyrronium)和 5.5 微克 formoterol fumarate，而從啟動器遞送 9 微克 glycopyrrolate(相當於 7.2 微克 glycopyrronium)和 4.8 微克 formoterol fumarate(相當於 5.0 微克 formoterol fumarate dihydrate)。遞送到肺部的實際藥量取決於病人因素，例如啟動裝置與通過遞送系統吸氣之間的協調。BEVESPI AEROSPHERE 也含有多孔粒子，與藥物晶體形成共懸浮粒子。多孔粒子由磷脂、1,2-Distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DSPC)和氯化鈣組成。多孔粒子和 HFA 134a 是配方中的賦形劑。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

BEVESPI AEROSPHERE

BEVESPI AEROSPHERE 含有 glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate 兩種成分。以下描述個別成分的作用機制適用於 BEVESPI AEROSPHERE。這些藥物代表兩種不同類別的藥物（抗膽鹼藥物和長效選擇性 β_2 腎上腺素受體作用劑），對 COPD 的臨床生理和發炎指標有不同的影響。

Glycopyrronium

Glycopyrronium 是一種長效抗毒蕈鹼劑，通常又稱為抗膽鹼藥物，它對毒蕈鹼受體亞型 M1 至 M5 的親和力大致相同。它在氣道中產生藥理作用的方式是透過抑制平滑肌上的 M3 接受體，從而導致支氣管擴張。在人類及動物來源的受體和分離器官樣本中證實其拮抗作用的競爭性及可逆性。非臨床的體外及體內研究顯示，其對甲基膽鹼及乙醯膽鹼所誘發之支氣管收縮作用的抑制作用具有劑量依賴性，並可持續 12 小時以上。這些發現的臨床關聯性不明。吸入 glycopyrronium 之後所產生的支氣管擴張作用主要為一具位點特異性的作用。

Formoterol fumarate dihydrate

Formoterol fumarate dihydrate 是一種迅速開始作用的長效選擇性 β_2 腎上腺素性作用劑（ β_2 作用劑）。吸入的 formoterol fumarate dihydrate 在肺內作為支氣管擴張劑局部發揮作用。體外研究表明，formoterol 在 β_2 受體的作用劑活性比在 β_1 受體大 200 倍以上。Formoterol 對 β_2 超越 β_1 腎上腺素性受體的體外結合選擇性比 albuterol 高（5 倍），而 salmeterol 具有比 formoterol 更高的 β_2 選擇性比率（3 倍）。

雖然 β_2 受體是支氣管平滑肌中主要的腎上腺素受體，而 β_1 受體是心臟中主要的受體，但人類心臟中也有 β_2 受體，且佔所有腎上腺素受體的 10% 至 50%。這些受體的確切功能尚未確立，但它們提高了即使是具高度選擇性的 β_2 作用劑也有心臟效應的可能性。 β_2 腎上腺素作用劑（包括 formoterol fumarate dihydrate）的藥理作用至少有一部分可歸因於對細胞內腺苷酸環化酶的刺激作用，此酵素可催化腺苷三磷酸轉化成 3', 5' 環單磷酸腺苷（環 AMP）的作用。環 AMP 濃度升高導致支氣管平滑肌鬆弛，並且抑制立即性過敏反應媒介物從細胞（尤其是肥大細胞）中釋出。

12.2 藥效學

心臟電生理學

一項雙盲、單劑量、安慰劑對照性和陽性對照交叉研究曾針對 69 名健康受試者評估 QTc 間期延長的可能性。在 BEVESPI AEROSPHERE 吸入 2 下組與 glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 57.6/20.0 mcg 組中，以 QTc 間期基線值進行校正後，QTcI 相較於安慰劑組的最大平均差異(90%信賴區間上邊界值)分別為 3.1 (4.7) ms 與 7.6 (9.2) ms，同時排除了臨床相關閾值 10 ms。

試驗也觀察到具劑量依賴性的心跳速率升高現象。在 BEVESPI AEROSPHERE 吸入 2 下組與 glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 57.6/20.0mcg 組中，投藥 10 分鐘後，以基線值校正後之心跳速率相較於安慰劑組的最大平均差異(90%信賴區間上邊界值)分別為 3.3 (4.9) beats/min 與 7.6 (9.5) beats/min。

慢性阻塞性肺病

在 2 週與 24 週試驗中，針對經確診患有 COPD 的受試者，利用 24 小時 Holter 氏心電圖監測來評估 glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 對心律的影響。在 2 週試驗中，接受 Holter 氏心電圖監測的群體包括 58 名使用 glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 14.4/5.0 微克的受試者、58 名使用 glycopyrronium 14.4 微克的受試者和 60 名使用 formoterol fumarate dihydrate 5.0 微克的受試者。在 24 週試驗中，接受 Holter 氏心電圖監測的群體包括 171 名使用 BEVESPI AEROSPHERE 的受試者、160 名使用 glycopyrronium 7.2 微克的受試者、174 名使用 formoterol fumarate dihydrate 5.0 微克的受試者、以及 80 名使用安慰劑的受試者。沒有發現任何具臨床意義的心律影響。

12.3 藥動學

口腔吸入後，在 glycopyrronium (劑量範圍：14.4 至 115.2 mcg)與 formoterol fumarate (劑量範圍：2.4 至 19.2 mcg)都可觀察到線性藥物動力學。

吸收

Glycopyrronium：患有 COPD 的受試者吸入 BEVESPI AEROSPHERE 之後，5 分鐘達到 C_{max} 。重複投與 BEVESPI AEROSPHERE 之後，預計 2-3 天內達到穩定狀態，且暴露量約為第一次給藥後的 2.3 倍。

Formoterol fumarate：患有 COPD 的受試者吸入 BEVESPI AEROSPHERE 之後，20-60 分鐘內達到 C_{max} 。重複投與 BEVESPI AEROSPHERE 之後，預計 2-3 天內達到穩定狀態，且暴露量約為第一次給藥後的 1.5 倍。

分佈

Glycopyrronium：群體藥物動力學分析顯示，估計 V_c/F (中央室體積)和 V_2/F (周邊室體積)分別為 951 L 和 2019 L。

Formoterol fumarate：群體藥物動力學分析顯示，估計 V_c/F (中央室體積)和 V_2/F (周邊室體積)分別為 948 L 和 434 L。在 10-500 nmol/L 濃度範圍內，formoterol 的血漿蛋白結合率為 46%至 58%。

排除

Glycopyrronium：靜脈注射給與 0.2 mg 放射性標記的 glycopyrrolate 後，在給藥後 48 小時內，有 85%的劑量從尿液中回收，也有一些放射性物質從膽汁中回收。經由群體藥物動力學得到的終端排除半衰期是 11.8 小時。

Formoterol fumarate：在四名健康受試者同時給與口服和經 IV 途徑投與放射性標記的 formoterol 以研究 formoterol 的排泄。在此研究中，62%放射性標記 formoterol 被排泄到尿液中，24%則從糞便排除。經由群體藥物動力學得到的終端排除半衰期是 11.8 小時。

代謝

Glycopyrronium：依據文獻和一項體外人類肝細胞研究，代謝在 glycopyrronium 整體排除中扮演次要角色，CYP2D6 是涉及 glycopyrronium 代謝的主要酵素。體外研究指出，glycopyrrolate 不會抑制任何細胞色素 P450 亞型，且在治療相關濃度下，不會誘發 CYP1A2、2B6 或 3A4。

Formoterol Fumarate：Formoterol 的主要代謝途徑是直接葡萄糖醛酸化與 O-去甲基化，然後與無活性代謝物結合。次要代謝途徑包括去甲醯基化 (deformylation) 和與硫酸鹽結合。CYP2D6 和 CYP2C 已確定是主要負責 O-去甲基化的酵素。

特殊族群

群體藥物動力學分析顯示，並無任何證據顯示年齡、性別、種族/族裔或體重對 glycopyrronium 和 formoterol 的藥物動力學造成具臨床意義的影響。

肝功能不全病人：尚未進行肝功能不全對 glycopyrronium 和 formoterol 藥物動力學影響的專門研究。

腎功能不全病人：尚未進行腎功能不全對 glycopyrronium 和 formoterol 藥物動力學影響的專門研究。接受腎臟移植的尿毒症病人以靜脈注射給與 glycopyrrolate，平均排除半衰期(46.6 分鐘)顯著比健康病人長(18.6 分鐘)。Glycopyrrolate 的平均 AUC (10.6 hr- $\mu\text{g/L}$)、平均血漿清除率(0.43 L/hr/kg)和平均 3 小時尿中排泄量(0.7%)也與對照組有顯著地不同(分別為 3.73 hr- $\mu\text{g/L}$ 、1.14 L/hr/kg 和 50%)。BEVESPI AEROSPHERE 群體藥物動力學分析顯示，在中度腎功能不全(肌酸酐清除率 45 mL/min)的 COPD 病人中，formoterol 的全身暴露量(AUC₀₋₁₂)預計比腎功能正常(肌酸酐清除率 94 mL/min)的 COPD 病人高出約 45%。

藥物交互作用研究

Glycopyrronium 和 formoterol fumarate 透過吸入途徑合併給藥時，預期不會有藥物交互作用。尚未以 glycopyrronium 或 formoterol fumarate 進行特定的藥物交互作用試驗。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

BEVESPI AEROSPHERE：BEVESPI AEROSPHERE 未曾進行過致癌性、致突變作用或生育力損害的研究；不過，glycopyrronium 和 formoterol fumarate 個別進行的研究說明如下。

Glycopyrronium bromide (glycopyrrolate)

曾針對吸入施用的小鼠和口服施用的大鼠進行長期研究，來評估 glycopyrronium 的可能致癌性。

在一項 24 個月的小鼠吸入致癌性試驗中，雄性或雌性小鼠分別使用 glycopyrrolate 705 和 335 mcg/kg/day 以內劑量（按 mcg/m² 分別約為 glycopyrrolate 的 95 和 45 倍 MRHDID），並無證據顯示產生致腫瘤作用。

在一項 24 個月的大鼠致癌性試驗中，雄性或雌性大鼠以口腔胃管灌流使用 glycopyrrolate 高達 40,000 mcg/kg/day 劑量（按 mcg/m² 約為 glycopyrrolate 的 11,000 倍 MRHDID），並無證據顯示產生致腫瘤作用。

Glycopyrronium 在 Ames 沙門氏菌/微粒體培養板測試、體外 TK6 細胞中的哺乳類細胞微核測試或體內大鼠微核測試中都不具致突變性或染色體致斷裂性。

Formoterol fumarate dihydrate

長期研究是在小鼠使用口服給藥和在大鼠使用吸入給藥進行的，以評估 formoterol fumarate 的致癌性。

在一項以 CD-1 小鼠進行 24 個月的致癌性研究中，口服給予 formoterol fumarate 100mcg/kg 以上的劑量〔按 mg/m² 計算，約為 MRHDID 的 25 倍〕，導致子宮平滑肌瘤的發生率呈劑量相關性升高。

在一項以 Sprague-Dawley 大鼠進行 24 個月的致癌性研究中，當吸入劑量為 130 mcg/kg（按 mcg/m² 計算，約為 65 倍 MRHDID），發現卵巢繫膜平滑肌瘤和子宮平滑肌瘤的發生率升高。當劑量為 22 mcg/kg（按 mcg/m² 計算，約為 10 倍 MRHDID）則未見腫瘤出現。

其他 β 作用劑藥物也會使雌性嚙齒類動物生殖道平滑肌肌瘤的發生率出現相似的升高。這些發現與人類使用的相關性不明。

Formoterol fumarate 在 Ames 沙門氏菌/微粒體培養板測試、小鼠淋巴瘤測試、人類淋巴細胞染色體異常測試和大鼠微核測試中不具致突變性或染色體致斷裂性。

雄性大鼠口服 formoterol 15,000 mcg/kg（按 AUC 計算，約為 1,900 倍 MRHDID），出現生育力和/或生殖性能下降。給予 3,000 mcg/kg 的劑量時（按 mcg/m² 計算，約為 1,500 倍 MRHDID）則未見上述作用。在另一項單獨研究中，雄性大鼠口服 15,000 mcg/kg 劑量治療（按 mcg/m² 計算約為 8,000 倍 MRHDID），出現睪丸小管萎縮、睪

丸內精子碎片及附睪精液減少症。在高達 15,000 mcg/kg 的劑量下（按 AUC 計算，約為 1,000 倍 MRHDID），未發現對雌性大鼠的生育力有影響。

14 臨床研究

評估 BEVESPI AEROSPHERE 的安全性和療效的臨床開發計畫中，包括 8 個劑量範圍試驗和兩個為期 24 週的安慰劑對照肺功能試驗，其中包括一項 28 週延伸研究以評估安全性一年。BEVESPI AEROSPHERE 的療效是根據 822 名 COPD 病人的劑量範圍試驗和 3,705 名 COPD 病人的二項安慰劑對照確認性試驗。

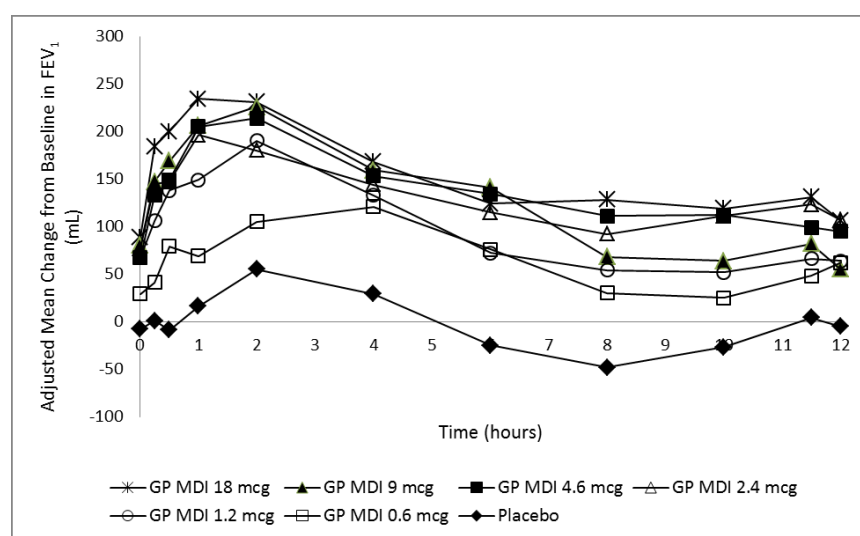
14.1. 劑量範圍試驗

BEVESPI AEROSPHERE 用於 COPD 的劑量選擇主要是根據 COPD 病人使用其個別成分 glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate 的數據。基於這些研究的發現，進而在確認性 COPD 試驗，評估每天兩次給予 glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 14.4/10.0 微克的療效。

Glycopyrronium

Glycopyrronium 的劑量選擇由一項 14 天隨機、雙盲、安慰劑對照、不完全阻斷、交叉試驗的結果支持。該試驗在 140 名 COPD 病人中評估每天兩次給予 6 種劑量的 glycopyrrolate (GP MDI 18 至 0.6 微克，相當於 14.4 至 0.5 微克 glycopyrronium)，和一種開放標記活性對照藥物的效果。試驗觀察到劑量排列現象，與 glycopyrrolate 9、4.6、2.4、1.2 和 0.6 微克相比，使用 glycopyrrolate 18 微克在 12 小時內顯示的 FEV₁ 改善更大(圖 1)。

圖 1 第 14 天 FEV₁ 隨著時間從基線變化的平均值(MITT 群體)



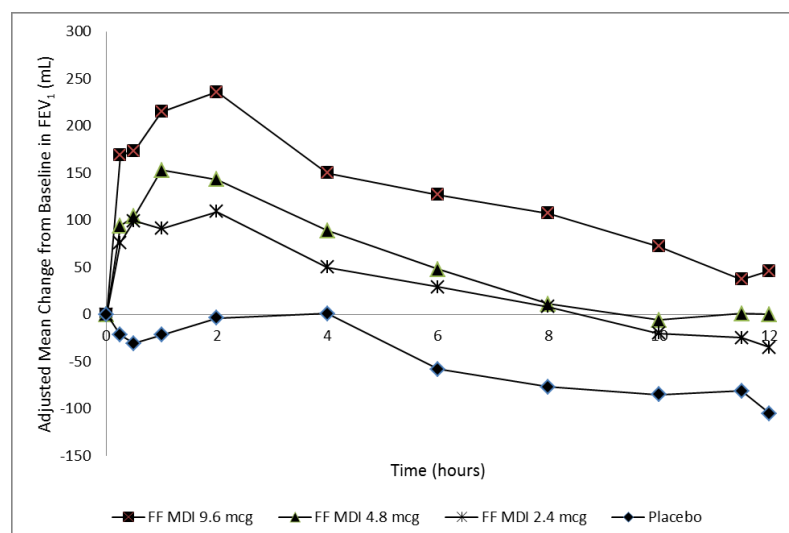
與安慰劑相比，在 14 天後 18、9、4.6、2.4、1.2 和 0.6 微克劑量的 FEV₁ 自基線值的變化差異分別是 97 mL (95% CI : 45, 149)、88 mL (95% CI : 37, 139)、75 mL (95%

CI : 24,125) 、84 mL (95% CI : 33, 135) 、76 mL (95% CI : 22, 129) 、37 mL (95% CI : -17, 91) 。另外兩項在 COPD 病人中進行的劑量範圍試驗(單劑量和 7 天試驗期)證明，glycopyrrolate 劑量超過 18 微克時，效益增加極微。此結果支持在確認性 COPD 試驗中選用 glycopyrrolate 18 微克每天兩次。

Formoterol Fumarate Dihydrate

Formoterol fumarate dihydrate 的劑量選擇，由一項單劑量、隨機、雙盲、安慰劑對照、交叉試驗的結果支持。該試驗在 34 名 COPD 病人中評估 3 種劑量的 formoterol fumarate (FF MDI 9.6、4.8 和 2.4 微克，相當於 formoterol fumarate dihydrate 10.0、5.0 和 2.5 微克)、一種開放性標記的活性對照藥物和安慰劑的效果。試驗觀察到劑量排序現象，與較低劑量 4.8 和 2.4 微克相比，使用 formoterol 9.6 微克的劑量在 12 小時內顯示的 FEV₁ 改善更大(圖 2)。

圖 2 第 1 天 FEV₁ 隨著時間從基線變化的平均值



與安慰劑相比，formoterol fumarate 9.6、4.8 和 2.4 微克在常態化 FEV₁ AUC₀₋₁₂，自基線值變化的平均值差異是 176 mL (95% CI : 138, 214)、103 (95% CI : 66, 140)和 81 (95% CI : 45, 118) 。這些結果支持在確認性 COPD 試驗中，選用 formoterol fumarate 9.6 微克(相當於 10.0 微克 formoterol fumarate dihydrate)每天兩次的劑量。

14.2 確認性試驗

BEVESPI AEROSPHERE 臨床開發計畫包括兩項(試驗 1 和試驗 2) 24 週隨機、雙盲、安慰劑對照、平行分組試驗，受試者為中度至重度 COPD 病人，旨在評估 BEVESPI AEROSPHERE 對肺功能的療效。24 週試驗納入 3,699 名臨床診斷為 COPD 的受試者，年齡在 40 至 80 歲之間，吸煙史大於或等於 10 包/年，使用 albuterol 後 FEV₁ 小於 80%的預測正常值，並且 FEV₁/FVC 比值小於 0.7。病人大多是男性(56%)和白種人(91%)，平均年齡為 63 歲，平均吸煙史為 51 包/年(54%目前仍在吸煙者)。在篩選期

間，使用支氣管擴張劑後平均 FEV₁ 百分比預測值為 51%(範圍：19%至 82%)，平均百分比可逆性為 20%(範圍：-32%至 135%)。

試驗 1 和試驗 2 評估 BEVESPI AEROSPHERE (glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate) 14.4/10.0 mcg、 glycopyrronium 14.4 mcg、 formoterol fumarate dihydrate 10.0 mcg 和安慰劑，皆為每天兩次(BID)。試驗 1 還包括一個開放性標記活性藥物對照。主要評估指標是第 24 週 FEV₁ 從基線的變化，與安慰劑、glycopyrronium 14.4 mcg BID 和 formoterol fumarate dihydrate 10.0 mcg BID 的比較。評估 BEVESPI AEROSPHERE 與 glycopyrronium 14.4 mcg 和 formoterol fumarate dihydrate 10.0 mcg 的比較，以評估各成分對 BEVESPI AEROSPHERE 的貢獻。在這兩項試驗中，相對於安慰劑、glycopyrronium 14.4 mcg 和 formoterol fumarate dihydrate 10.0 mcg mcg，BEVESPI AEROSPHERE 均顯示第 24 週 FEV₁ 從基線變化平均值的增加更大(表 2)。

表 2 試驗 1 和試驗 2 (意圖治療群體) 在第 24 週早晨給藥前 FEV₁ (mL) 從基線變化的最小平方 (LS) 平均值

治療	N	第 24 週 FEV ₁ (mL)		
		與下列各組之差值		
		安慰劑* LS 平均值 (95%CI)	Glycopyrronium 14.4 mcg BID* LS 平均值 (95%CI)	Formoterol Fumarate Dihydrate 10.0 mcg BID* LS 平均值 (95%CI)
試驗 1				
BEVESPI AEROSPHERE	429	N=161 150 mL (114, 186)	N=344 59 mL (31, 88)	N=367 64 mL (36, 92)
試驗 2				
BEVESPI AEROSPHERE	433	N=170 103 mL (67, 140)	N=367 54 mL (25, 83)	N=350 56 mL (27, 85)

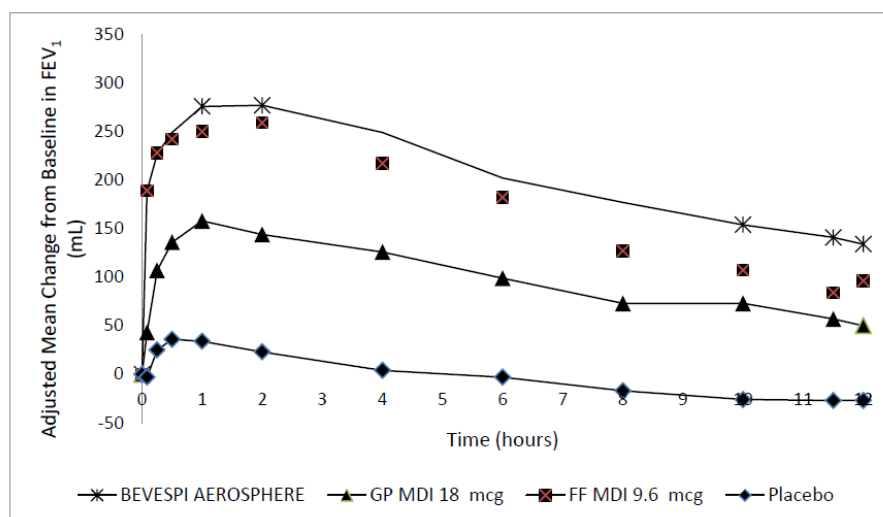
N = 意圖治療群體人數

*安慰劑、glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate 對照品使用的吸入器和賦形劑與 BEVESPI AEROSPHERE 相同。

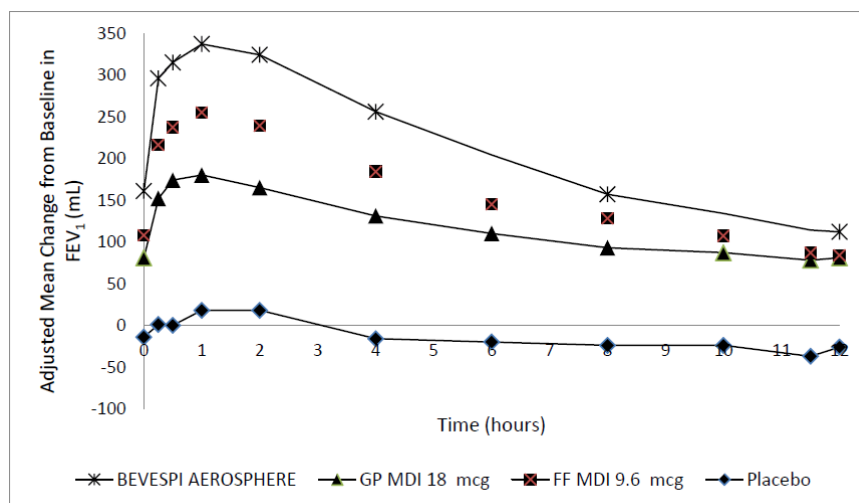
以現有有限的數據顯示，就年齡、性別、氣流受限程度、GOLD 分期、吸煙狀況或吸入性皮質類固醇使用等方面，FEV₁ 值均有改善。

在試驗 1 和試驗 2，在第 1 天和第 12 週對一亞組受試者(分別是 n=718 和 n=585)在 12 小時給藥間隔內進行連續肺量計檢查評估。試驗 1 的結果顯示在圖 3。在試驗 2，BEVESPI AEROSPHERE 在 FEV₁ AUC_{0-12h} 方面的結果與試驗 1 觀察到的結果類似。

圖 3 第 1 天和第 12 週 FEV₁ 隨著時間從基線的變化平均值 (試驗 1)
第 1 天



第 12 週



在兩項試驗中，FEV₁ 峰值被定義為在給予試驗藥物後 2 小時內記錄的最大 FEV₁。在試驗 1 和試驗 2，第 24 週 BEVESPI AEROSPHERE 與安慰劑相比，峰值 FEV₁ 從基線改善的平均值，分別為 291 mL (95% CI : 252, 331)和 267 mL (95% CI : 226, 308)。在試驗 1 和試驗 2，BEVESPI AEROSPHERE 在給予第一劑後 5 分鐘開始出現支氣管擴張治療效果；與安慰劑相比，FEV₁ 平均增加幅度是 187 mL (95% CI : 168, 205)和 186 mL (95% CI : 164, 207)。在試驗 1 和 2，與使用安慰劑治療的受試者相比，使用 BEVESPI AEROSPHERE 治療的受試者使用較少的日常急救藥物 albuterol。

試驗 1 和試驗 2 評估了聖喬治呼吸問卷(SGRQ)。在試驗 1，BEVESPI AEROSPHERE、glycopyrronium、formoterol fumarate dihydrate 和安慰劑的 SGRQ 反應率(定義為以評分改善 4 分或更高作為閾值)分別是 37%、30%、35%和 28%，BEVESPI AEROSPHERE 與 glycopyrronium、BEVESPI AEROSPHERE 與 formoterol fumarate dihydrate、以及 BEVESPI AEROSPHERE 與安慰劑比較，勝算比(odds ratios)分別為 1.4 (95% CI：1.1, 1.8)、1.1(95% CI：0.9, 1.5)和 1.5(95% CI：1.1, 2.1)。在試驗 2 的趨勢類似，BEVESPI AEROSPHERE 與 glycopyrronium、BEVESPI AEROSPHERE 與 formoterol fumarate dihydrate、以及 BEVESPI AEROSPHERE 與安慰劑比較，勝算比(odds ratios)分別為 1.2(95% CI：0.9, 1.6)、1.3 (95% CI：1.0, 1.7)和 1.3 (95% CI：0.9,1.8)。

16 包裝/儲存和操作

儲存在 25°C 以下。

BEVESPI AEROSPHERE

- 吸入一次遞送 7.2 微克 glycopyrronium 和 5.0 微克 formoterol fumarate dihydrate。
- 包裝內包括一個加壓鋁罐，附有劑量顯示器，白色塑膠啟動器和吸嘴和橙色防塵蓋。
- 每個 120 次吸入藥罐淨重 10.7 克。
- 每個藥罐都包裝在具有乾燥劑的鋁箔袋中，且被放置在紙盒中。
- 每個紙盒含有一罐。

BEVESPI AEROSPHERE 藥罐只能與 BEVESPI AEROSPHERE 啟動器一起使用，而且 BEVESPI AEROSPHERE 啟動器不能與其他任何吸入性藥物產品一起使用。

在用完藥罐標示的吸入數量後，當劑量顯示器顯示窗口顯示為零時，就不能保證每次吸入的藥量正確，即使可能感覺藥罐沒有完全變空。在劑量顯示器顯示窗口顯示為零或從鋁箔袋中取出 3 個月後(以先到者為準)，即應丟棄 BEVESPI AEROSPHERE。切勿將藥罐浸入水中來確定藥罐中剩餘的量(“浮動試驗”)。

為了獲得最佳效果，藥罐在使用前應放在室溫下。使用前振搖均勻。請將本品放在兒童接觸不到的地方。

壓力下的內容物

不要刺破。請勿在靠近熱源或明火的地方使用或存放。暴露於高於 49°C 的溫度下可能會導致爆裂。切勿將藥罐丟進火中或焚化爐。避免噴灑到眼睛裡。

賦形劑：

1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DSPC)

calcium chloride

HFA-134a (氫氟烷)

使用說明

BEVESPI AEROSPHERE

(glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate 兩種成分)

吸入氣霧，用於經口吸入

在開始使用 Bevespi Aerosphere 以及每次得到新包裝之前，請先詳閱本使用說明。本說明可能有新的資訊。這些資訊不會在您跟醫生談論醫療狀況或治療時所提到。

重要資訊

- 僅可經口吸入
- 遵照醫生指示使用 Bevespi Aerosphere
- 若您有任何關於使用吸入器之問題，請詢問您的醫師或藥師。

Bevespi Aerosphere 吸入器之各部位(如圖 1)

- Bevespi Aerosphere 是由一個可與附有劑量顯示器(dose indicator)之促動器(actuator)所接合的壓力小瓶(canister)組成。
- 請勿將 Bevespi Aerosphere 之促動器接上其他任何一種吸入器藥品之壓力小瓶。
- 請勿將 Bevespi Aerosphere 之壓力小瓶接上其他任何一種吸入器之促動器。

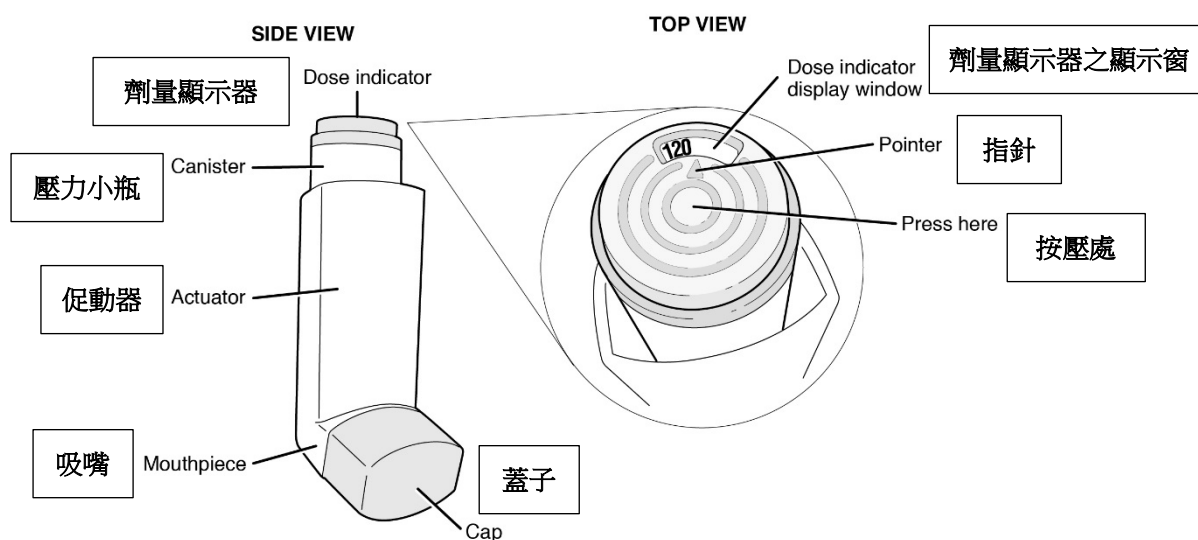


圖 1

Bevespi Aerosphere 的壓力小瓶頂端附有一個劑量顯示器(如圖一)。該劑量顯示器之顯示窗會指出藥品剩餘多少按壓次(噴)數。當每次按下劑量顯示器之中央時，藥品會釋出每一噴。

在第一次使用 **Bevespi Aerosphere** 前，請確認劑量顯示器的指針是指向顯示窗內”120”標誌右方的位置(如圖 1)。

- 在 **Bevespi Aerosphere** 釋出 10 次(噴)之後，指針會指向 120。這表示壓力小瓶裡還有 120 噴的藥品劑量(如圖 2a)。
- 再按了 10 次(噴)之後，指針會指向 100 和 120 之間。這表示壓力小瓶裡還剩有 110 噴的藥品劑量(如圖 2b)。
- 再繼續按了 10 次(噴)之後，指針會指向 100。這表示壓力小瓶裡還剩有 100 噴的藥品劑量(如圖 2c)。



圖 2a
120 噴



圖 2b
110 噴



圖 2c
100 噴

- 劑量顯示器之顯示窗會在每使用 10 次(噴)之後持續移動。劑量顯示窗裡的數字會在每 20 次(噴)後持續改變。

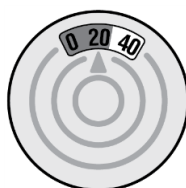


圖 2d

- 當吸入器只剩下 20 次(噴)的藥量時，劑量顯示器之顯示窗會轉換成紅色，如同圖中陰影的部分。

Bevespi Aerosphere 吸入器的使用前準備

- 在使用之前，**Bevespi Aerosphere** 應放在室溫下。
- **Bevespi Aerosphere** 吸入劑裝在一個有乾燥劑的鋁箔袋中。
- 將 **Bevespi Aerosphere** 從鋁箔袋中取出。
- 丟棄包裝袋和乾燥劑。請勿食用或吸入乾燥劑裡的内容物。

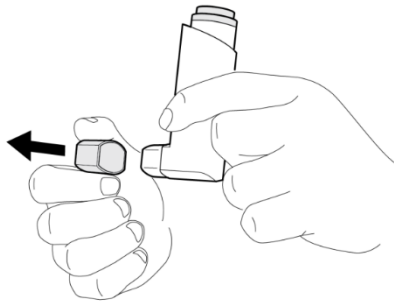


圖 3

裝填 (priming) Bevespi Aerosphere 吸入器:

在第一次使用 Bevespi Aerosphere 之前，必須先裝填吸入器。

- 移除吸嘴(mouthpiece)上的蓋子(cap) (如圖 3)。使用前確認吸嘴內無異物。
- 直立地握住吸入器，遠離臉部，適當地搖晃吸入器(如圖 4)。

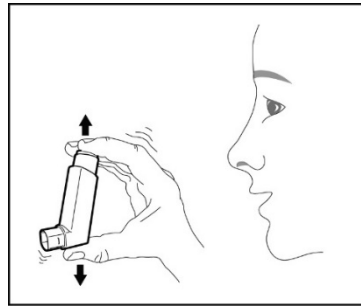


圖 4

- 確實按壓劑量顯示器的中央，直到壓力小瓶停止壓入促動器，使其得以從吸嘴釋出一(噴)的劑量。您可能從劑量顯示器聽到一個輕微的按壓聲，是因為它在使用中算了一次。

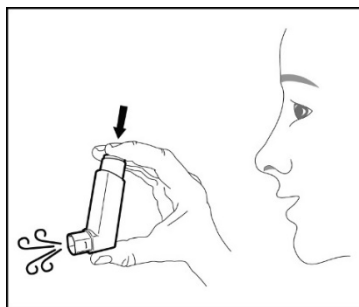


圖 5

- 再重複裝填步驟三次(如圖 4 及圖 5)。在每次裝填時，適當地搖晃吸入器。
- 裝填以上 4 次後，劑量顯示器會指向“120”的右方，您的吸入器已經準備好使用了。

使用 Bevespi Aerosphere 吸入器:

步驟 1: 移除吸嘴上的蓋子(如圖 6)。

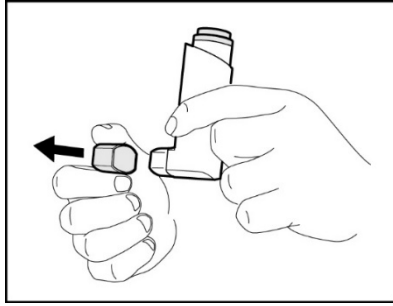


圖 6

步驟 2: 在每次使用前適當搖晃吸入器(如圖 7)。

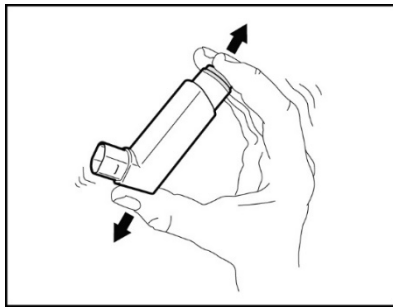


圖 7

步驟 3: 握住吸入器使吸嘴指向自己，在您覺得舒適的情況下用嘴巴盡可能地呼氣(如圖 8)。

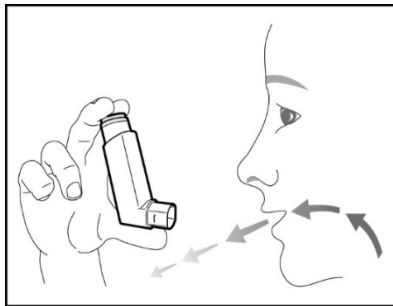


圖 8

步驟 4: 閉上嘴唇包覆吸嘴並且將頭微微往後傾斜，舌頭保持在吸嘴下方(如圖 9)。

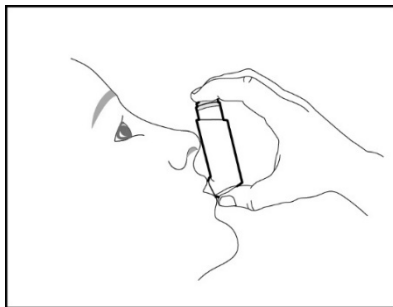


圖 9

步驟 5: 當深入且緩慢呼吸的同時，按下劑量顯示器的中央，直到壓力小瓶停止壓進促動器，

且完成一次(噴)的藥品釋出(如圖 10)。然後停止按壓劑量顯示器。

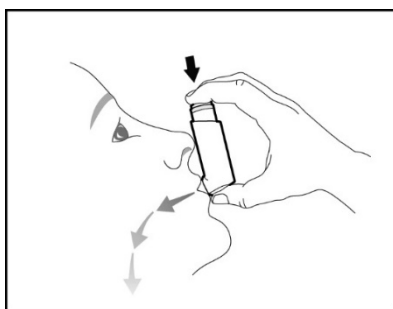


圖 10

步驟 6: 當完成吸入後，將吸嘴從嘴巴移開。在您覺得舒適的情況下盡可能的止住呼吸至 10 秒 (如圖 11)。

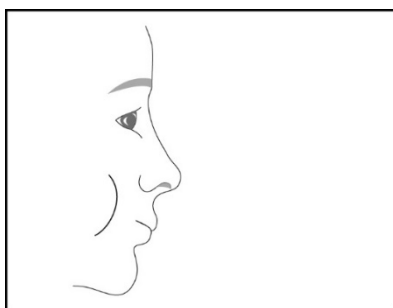


圖 11

步驟 7: 緩緩的吐氣(如圖 12)，重複步驟 2 至 7，取得第二次的 Bevespi Aerosphere 劑量。

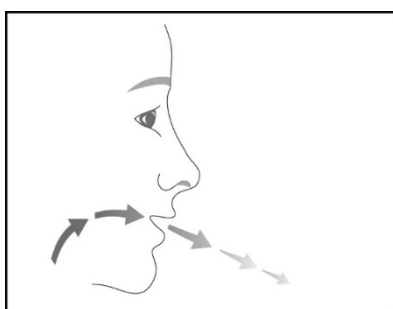


圖 12

步驟 8: 當用完之後立即將蓋子蓋回吸嘴(如圖 13)。

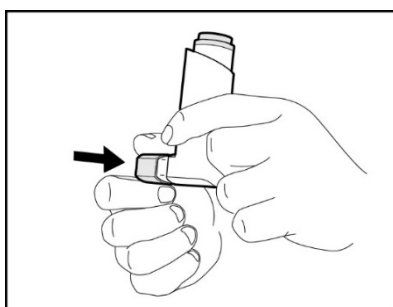


圖 13

如何清潔 Bevespi Aerosphere 吸入器：

在開始使用的前三週，每週清潔吸入器一次。保持吸入器的乾淨是非常重要的，這樣藥品從吸嘴釋出時才不會殘留，也才不會在噴霧時被塞住(如圖 14)。

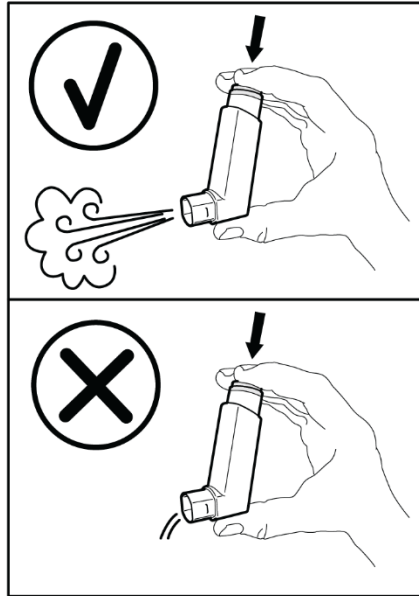


圖 14

步驟 1: 將壓力小瓶從促動器取出(如圖 15)。請勿清潔壓力小瓶或使其受潮。

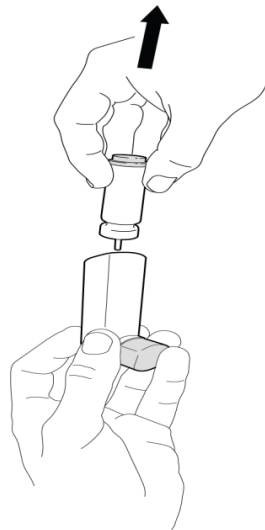


圖 15

步驟 2: 將蓋子從吸嘴上取下。

步驟 3: 在水龍頭下握住促動器使溫水流過約 30 秒。將促動器轉向，水從吸嘴處浸洗促動器約 30 秒(如圖 16)。

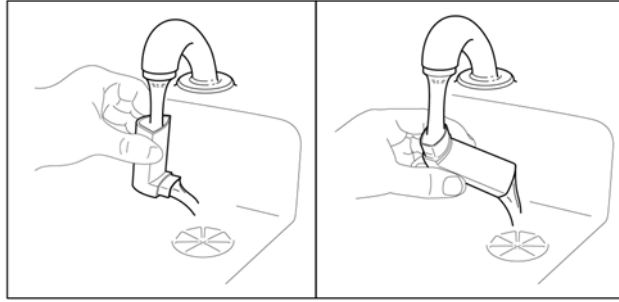


圖 16

步驟 4: 盡可能將促動器甩乾。

步驟 5: 查看促動器及吸嘴以確保殘留的藥物被徹底洗掉，若發現殘留物，重複”如何清潔 Bevespi Aerosphere 吸入器”的步驟 3 至 5。

步驟 6: 讓促動劑自然風乾一夜(如圖 17)。切勿在促動劑仍潮濕的情況下將壓力小瓶安裝回去。

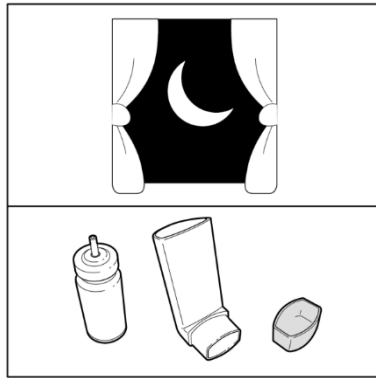


圖 17

步驟 7: 當促動劑乾燥後，輕輕地將壓力小瓶壓回促動劑(如圖 18)。切勿大力按壓到壓力小瓶。否則可能會釋出藥品一劑(噴)。

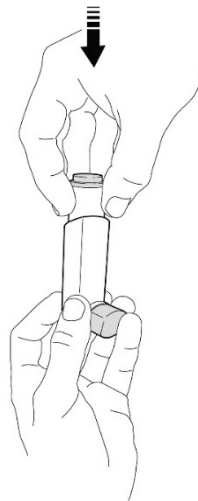


圖 18

步驟 8: 在每次清潔完時重新裝填 Bevespi Aerosphere 吸入器。在重新裝填吸入器時，適當搖晃吸入器，遠離臉部，按壓劑量顯示器中央 2 次使其徹底釋放 2 個劑量。該吸入器方可使用。

若您已經超過 7 天未使用您的 Bevespi Aerosphere 吸入器，您將需要將其重新裝填後才能使用。

在重新裝填吸入器時，適當搖晃吸入器，遠離臉部，按壓劑量顯示器中央 2 次使其徹底釋放 2 個劑量。該吸入器方可使用。

版本

US 2020 年 11 月

製造廠：AstraZeneca Dunkerque Production

廠址：224, Avenue de la Dordogne, 59640 Dunkerque, France.

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地址：台北市敦化南路 2 段 207 號 21 樓

電話：(02)23782390