

圖 1 第 1 天 12 小時後的 FEV₁ 連續最小平方平均值及第 2 天的 trough FEV₁ (ITT 族群 12 小時連續呼氣計量)

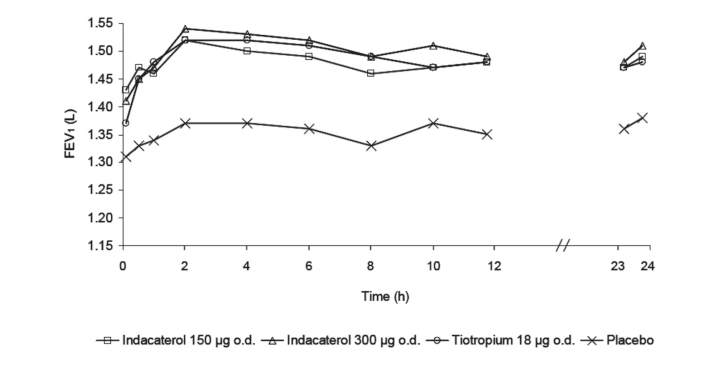
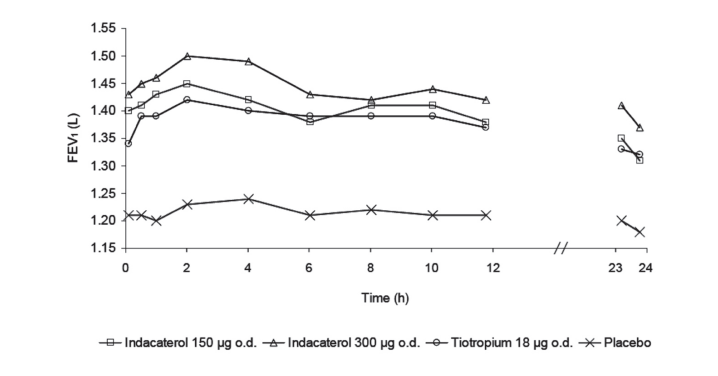


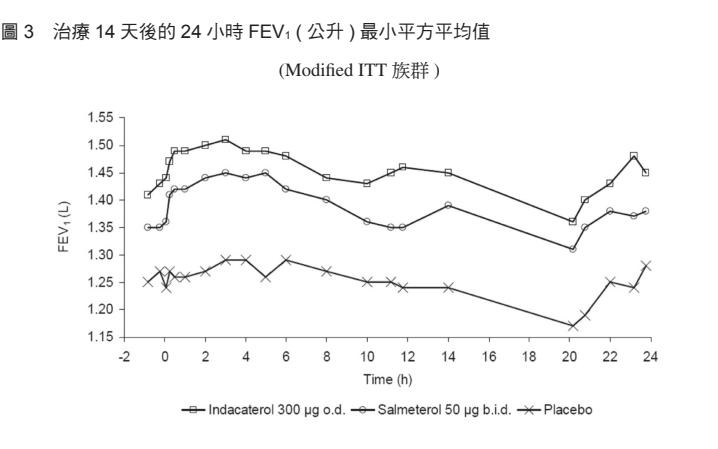
圖 2 第 182 天 12 小時後的 FEV₁ 連續最小平方平均值及第 183 天的 trough FEV₁ (ITT 族群 12 小時連續呼氣計量)



於一項以 414 名病人進行的 26 週安慰劑對照設計的安全性試驗的延伸試驗中，療效並非主要評估標的，但第 52 週的 trough FEV₁ 為次要評估標的。以 Onbrez Breezhaler 150 微克和 300 微克每天一次治療結果，兩組劑量的 trough FEV₁ 值均明顯高於安慰劑組（分別為 0.17 L，p<0.001 及 0.18L，p<0.001）。

於一項安慰劑對照試驗中，於 416 名患者以 150 微克每日一次治療 12 週的結果，和相同劑量治療 26 週的試驗結果類似。相對於基值，每日一次的治療在第一天後的平均 FEV₁ 最大改善值為 0.23 公升。於第 12 週試驗終點評估主要療效時，以 Onbrez Breezhaler 150 微克每日一次治療結果，trough FEV₁ 明顯高於安慰劑組 (0.13 公升，p<0.001)。

在一項為期 26 週的安慰劑及活性 (salmeterol 盲性) 對照設計的試驗中，估評 1002 名病人接受 Onbrez Breezhaler 150 微克每天一次治療的平均 FEV₁ 改善值，相較於基值，第 5 分鐘的改善值為 0.11 L，投與第一劑（第一天）的最大改善值為 0.25 L。主要評估標的（第 12 週）顯示以 Onbrez Breezhaler 150 微克每天一次治療結果，trough FEV₁ 值明顯高於安慰劑組 (0.17 L，p<0.001) 及 salmeterol (0.06 L，p<0.001)。在一項為期 52 週的安慰劑及活性 (formoterol) 對照設計的臨床試驗中，評估 1,732 名患者 Onbrez Breezhaler 300 微克每日一次或更高劑量治療的療效，發現 FEV₁ 相對於基值，在第 5 分鐘平均改善了 0.14 公升，在第一天第一次給藥後的最大改善值為 0.20 公升。於第 12 週試驗終點評估主要療效時，以 Onbrez Breezhaler 300 微克每一次次治療結果，trough FEV₁ 明顯高於安慰劑組 (0.17 公升，p<0.001) 及 formoterol 治療組 (0.1 公升，p<0.001)。治療 52 週期間，肺功能改善的效果均能持續，且未發現失去療效的證據。每次回診 Onbrez Breezhaler 組的 FEV₁ 最低值均高於 formoterol 組。在一項為期 2 週的安慰劑及活性（開放性 salmeterol）對照及交叉設計的試驗中，評估 68 名患者 24 小時的呼氣量，24 小時的連續呼氣量如圖 3 所示。每日給藥一次治療 14 天後，與安慰劑組比較，肺功能的改善可持續 24 小時，且 trough FEV₁ 較 salmeterol 組高並具有統計上的差異 (0.09 公升，p=0.011)。在一項為期 26 週的試驗中，觀察治療 26 週次族群病患 (n=236) 的 24 小時連續呼氣計量，亦有類似的結果。兩個試驗都進一步支持 Onbrez Breezhaler 每日給藥一次對 FEV₁ 的改善優於安慰劑，且和安慰劑組比較，支氣管擴張的效果在 24 小時的給藥間隔當中都能持續。



下列資料為 12、26 和 52 週試驗治療期間所顯示對健康狀況的作用結果：一項為期 26 週的試驗顯示 Onbrez Breezhaler 在第一次評估時（第 29 天），相較於基值，明顯改善呼吸困難的病灶（以 TDI[Transitional Dyspnea Index] 病灶評分），且每天一次投予 150 微克和 300 微克治療，相較於安慰劑，療效持續整個 26 週。於每個評估時間點均顯示 Onbrez Breezhaler 300 微克每天一次優於開放對照組 tiotropium，且具統計差異 (p≤0.01)。Indacaterol 治療組病患在 4 個評估點 TDI 病灶評分 ≥1.0（相當於具臨床重要性的差異）的比例明顯高於安慰劑組 (p≤0.001)，於第 26 週，Onbrez Breezhaler 150 微克及 300 微克每日一次治療組改善的患者比例分別為 62.4% 和 70.8%，tiotropium 組和安慰劑組分別為 57.3% 和 46.6%。於一項為期 26 週的安慰劑及活性 (salmeterol 盲性) 對

的試驗中，給予 Onbrez Breezhaler 150 微克一天一次，整個 26 週的治療期間，亦顯示呼吸困難有顯著的改善。到達 TDI 病灶評分 ≥1.0(相當於具有臨床上重要差異) 的病人比例，indacaterol 組於所有四個評分點（第 29、57、84 和 182 天）均顯著大於安慰劑組 (p≤ 0.005)。

在此試驗中，於 26 週治療期間，每隔四週評估每日、白天及夜間平均使用救援藥物的 puff 數，相較於基值，發現任一活性對照治療組與安慰劑組間均有顯著的差異。以 Onbrez Breezhaler 治療的病人，於 26 週治療期間，每四週評估每日、白天或夜間所需救援藥物的 puff 數，相較於使用 salmeterol 治療的病患，在某些四週間隔使用的 puff 數較少，但和活性對照治療組間所有的差異均不具統計上意義。於一項為期 52 週的試驗，Onbrez Breezhaler 300 微克每日一次治療時，所需短效乙二型擬交感神經致效劑急救用藥的吸藥量明顯低於 formoterol 組和安慰劑組，且具統計差異（分別少 1.69、1.35 和 0.02 puffs）。於一項 12 週的試驗（無活性對照組）亦發現 Onbrez Breezhaler 150 微克每日一次亦發現類似的現象。

於 12、26 和 52 週的長期試驗中，以 Onbrez Breezhaler 150 和 300 微克每日一次治療的患者，與安慰劑組比較，慢性阻塞性肺病惡化的危險性會降低。於一項為期 26 週的試驗中，每日一次投予 150 微克，及一項為期 52 週試驗中以 300 微克每日一次治療時，第一次發生慢性阻塞性肺病症狀惡化的時間均明顯較安慰劑組長（分別為 p=0.019 和 p=0.03）。在匯總治療 6 個月和 12 個月族群的資料分析結果，均顯示 Onbrez Breezhaler 150 微克及 300 微克發生 COPD 症狀惡化的危險，較安慰劑組低，且有統計的意義。在治療 6 個月的族群中，發生第一次 COPD 症狀惡化的時間，每天一次使用 150 微克及 300 微克的劑量的病人均明顯較安慰劑組長（分別為 p=0.005 和 p=0.006），在治療 12 個月的族群中，每天一次使用 300 微克劑量的病人亦明顯較安慰劑組長 (p=0.022)。匯總治療 6 個月和 12 個月的療效分析結果，顯示 COPD 症狀惡化的比例，在統計上均明顯低於安慰劑組的發生率。治療 6 個月相較於安慰劑組的比例，Onbrez Breezhaler 150 微克和 300 微克治療組分別為 0.70 (95% CI [0.53,0.94]；p-value 0.014) 和 0.74 (95% CI [0.57,0.96]；p-value 0.024)，以 300 微克每天一次治療 12 個月的比例為 0.78 (95% CI [0.62,0.98]；p-value 0.034)。

在為期 12、26 和 52 週的長期試驗中，Onbrez Breezhaler 亦可明顯改善健康相關的生活品質（以聖喬治呼吸問卷〔St. George's Respiratory Questionnaire；SGRQ〕測量）。每日一次給予 150 微克和 300 微克，兩種劑量均顯示 SGRQ 平均總分明顯降低（改善），且每項分數均安慰劑組比較均有改善：於為期 12 週的試驗中，與安慰劑組比較，在第 8 和 12 週，及於為期 52 週的試驗中，每天一次給予 300 微克治療，在第 8、24、44 和 52 週，具臨床重要性的最小差異均顯示超出安慰劑組 4 個單位。於一項為期 26 週的試驗中，每天一次給予 150 微克治療的患者，顯示 SGRQ 平均總分較 tiotropium 治療組低 (p ≤0.05)，且於 26 週治療結束後所進行的安慰劑對照設計安全性延伸試驗中，顯示 Onbrez Breezhaler 150 微克治療組在治療 52 週後，平均 SGRQ 總分較安慰劑組降低（改善）3.2 分。在另一項 26 週的試驗中，Onbrez Breezhaler 150 微克治療組和 salmeterol 治療組的平均 SGRQ 總分均明顯較安慰劑組低（改善），和安慰劑組的平均差異分別為 6.3 分 (p<0.001) 和 4.2 分 (p<0.001)，均大於治療 12 週後臨床重要改變的 4 分，且具臨床相關性。Onbrez Breezhaler 於統計上亦顯示優於 salmeterol 2.1 分 (p=0.033)。Onbrez Breezhaler 150 微克和 300 微克每天一次治療 26 週，與安慰劑組比較，能明顯改善白天無症狀天數的百分比 (p<0.02) 和患者能從事正常日常活動天數的百分比 (p<0.001)。

臨床前安全性資料

根據傳統的安全性研究包括藥理、重覆劑量的毒性試驗、基因毒性、可能的致癌性及生殖毒性試驗，前臨床資料均未顯示對人類有特別的危害。在狗的試驗中，indacaterol 主要作用在心血管系統，包括心搏過速、心律不整和心肌損害，這些都是已知 β₂ 腎上腺素受體作用劑的藥理作用。且可以 indacaterol 的乙二型擬交感神經致效作用的特性來解釋。在重覆劑量毒性試驗中所顯示的其他相關作用為對大鼠上呼吸道輕微的刺激，包括鼻炎及鼻腔及咽喉上皮細胞的改變。上述所有的發現都是在超過人類最大曝藥量的情況下所觀察到的，和臨床使用的相關性不大。與生殖、懷孕、胚胎 / 胎兒發育、出生前後的發育相關的副作用，只有在投予劑量超過人類每日最大建議劑量 300 微克的 195 倍的情況下才顯現（以 mg/m² 計算）。在兔子發現這些副作用，也就是骨骼變異的發生率增加。Indacaterol 皮下給藥並未發現對大鼠或兔子有致畸胎性。基因毒性試驗未發現任何的致突變性或基因損害的可能。在大鼠進行 2 年的吸入試驗及小鼠進行 26 週口服導入異種基因的研究，顯示對大鼠終生投予約為人類每日最大建議劑量 300 微克吋 68 倍劑量時（以 mg/m² 計算），雌鼠的良性卵巢肌瘤及卵巢平滑肌瘤增生的發生率增加。雌鼠生殖道肌瘤發生率增加的現象於其他乙二型擬交感神經致效劑亦有類似的發現。在 CB6F1/TgrasH2 半接合子小鼠所進行的 26 週口服（灌食 indacaterol 試驗中，投予劑量約為人類每日最大建議劑量 300 微克的 9800 倍（以 mg/m² 計算），未發現導致腫瘤發生的證據。

賦形劑

膠囊中含有 lactose monohydrate。膠囊成分為 gelatin。

不相容性

無

有效期限

2 年

保存期限：標示於膠囊外盒及鋁箔。

儲存

30℃ 以下儲存

Onbrez Breezhaler 必須存放在防潮的鋁箔中，要使用時才立刻取出。

Onbrez Breezhaler 應放在兒童看不到或拿不到的地方。

包裝

Onbrez Breezhaler 是一種單一劑量的吸入劑。吸入器的主體和帽蓋的材質為 acrylonitrile butadiene styrene，按鈕的材質為 methyl methacrylate acrylonitrile butadiene styrene，刺針的材質為不銹鋼。PA/Alu/PVC – Alu 鋁箔片裝，每片 10 粒膠囊，每個包裝中均附有塑膠材質的吸入器。每盒裝有 30 粒膠囊（10 粒膠囊排裝共 3 片）及一個 Onbrez Breezhaler 吸入器。

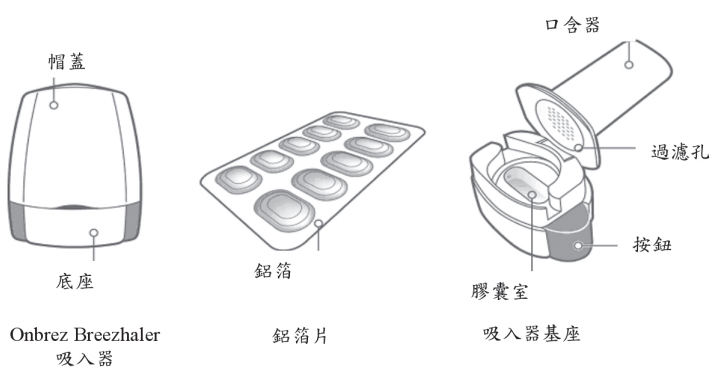
丟棄及其他處置之特別注意事項

每次新的處方均須附加一個 Onbrez Breezhaler 吸入器。吸入器使用 30 天後應丟棄。

病患資訊

下列資訊是說明如何使用及照料您的 Onbrez Breezhaler 吸入器，請仔細閱讀並遵照指示操作。若有任何問題，請詢問您的醫師或藥師。

Onbrez Breezhaler 包裝：



每個 Onbrez Breezhaler 包裝含有：

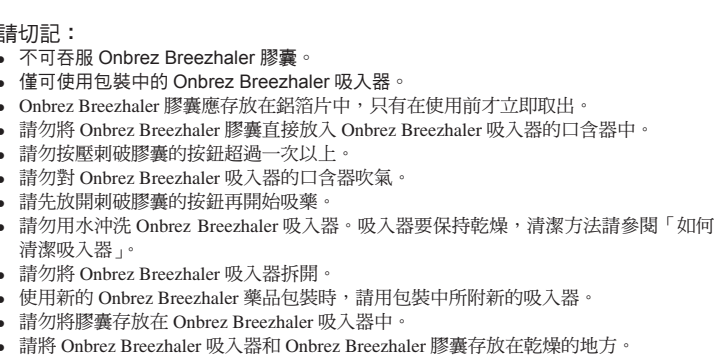
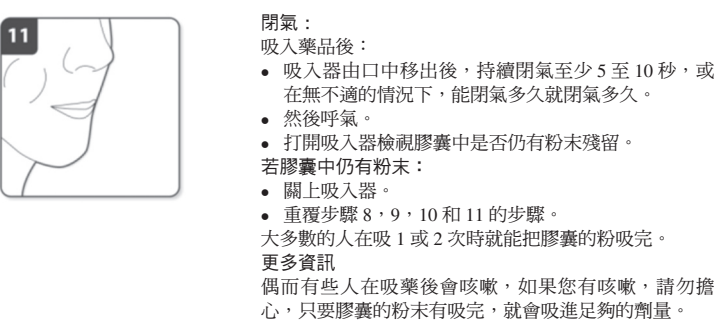
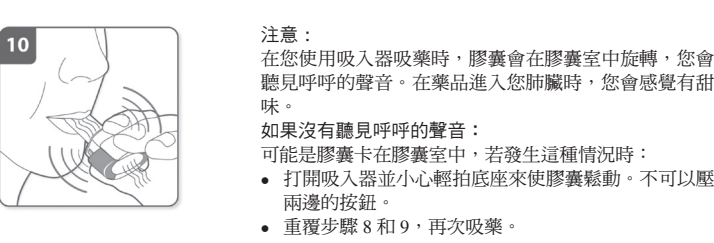
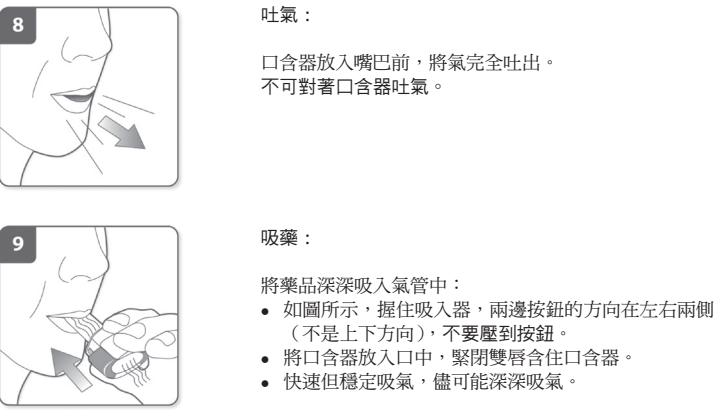
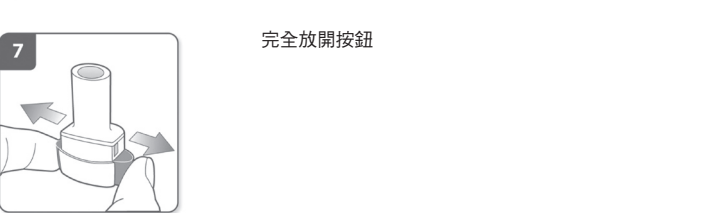
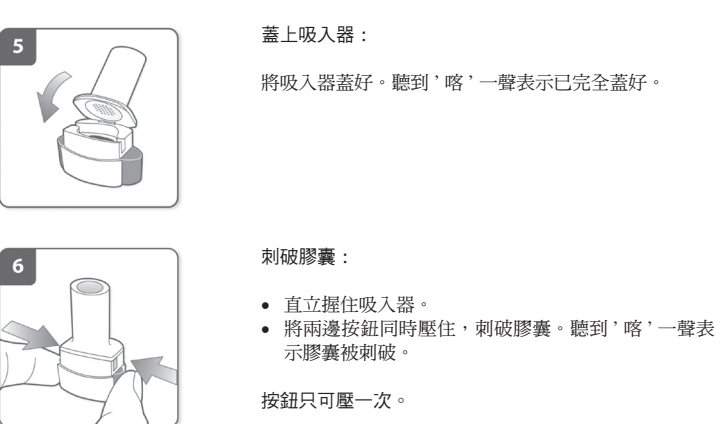
- 一個 Onbrez Breezhaler 吸入器
- 鋁箔片，內含有供 Onbrez Breezhaler 吸入器使用的膠囊

不可吞服 Onbrez Breezhaler 膠囊：

Onbrez Breezhaler 吸入器是一種器材，供您在吸入 Onbrez Breezhaler 膠囊中的藥品時使用。

只可使用包裝中的 Onbrez Breezhaler 吸入器。

Onbrez Breezhaler 膠囊不可使用其他吸入器，其他膠囊藥品也不可使用 Onbrez Breezhaler 吸入器。



更多資訊

偶而膠囊小碎片會穿過過濾孔進入口中，若有上述情形發生時，您會感覺到舌頭上有小碎片，吞入或吸進這小碎片並無害。如果刺破膠囊的次數超過一次（步驟 6），膠囊破碎的機會就會增加。

如何清潔吸入器
每週清潔您的吸入器一次。以不含棉質的布擦拭，將口含器內外殘留的粉末去除。不可用水清洗吸入器。請保持乾燥。

製造廠：Novartis Pharma Stein AG
廠 址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland
國外許可證持有者：Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland
藥 商：台灣諾華股份有限公司
地 址：臺北市仁愛路 2 段 99 號 11 樓

Information issued: IPL 27-Jan-2012
TWI-230412