

適喘樂[®] 舒沛噴[®] 吸入劑 2.5 微公克
SPIRIVA[®] RESPIMAT[®] 2.5mcg, Solution for Inhalation

衛署藥輸字第 025033 號

成分

每噴一次(puff)含 tiotropium 2.5 mcg，相當於 tiotropium bromide monohydrate (= tiotropium bromide) 3.124 mcg

噴二次為一個劑量(INN = tiotropium bromide)

藥理學性質

藥效學性質

藥物類別：抗膽鹼劑 (Anticholinergics)

ATC代碼：R03B B04

Tiotropium bromide為長效、專一性的蕁毒鹼接受體 (muscarinic receptors) 拮抗劑，對各種接受體亞型(M1至M5)均有相似的親和力。在呼吸道中，tiotropium bromide可與支氣管平滑肌組織上的M3接受體發生競爭性且可逆的結合，因而對乙醯膽鹼(acetylcholine)的膽素激性作用(支氣管收縮)具有拮抗效果，而使支氣管平滑肌放鬆。此效果與劑量高低有關，且可持續長達24小時以上。Tiotropium bromide為四級銨(N-quaternary)之抗膽鹼劑，吸入後可局部選擇性地作用於支氣管，在產生有效治療濃度時仍還不會產生全身性抗膽鹼作用。Tiotropium與M3接受體的分離速度很慢，其分離半衰期很顯著地長於ipratropium。在體外功能性試驗中，tiotropium與M2接受體分離的速度較M3快，因此以動力學的角度而言，對M3接受體的選擇性高於M2。由於tiotropium與接受體作用強且分離速度慢，而且局部吸入時具有選擇性，因此在臨床上治療COPD患者時，具有顯著且長效的支氣管擴張作用。

第三期臨床試驗包括2個為期一年、2個為期12週與2個為期4週的隨機分組、雙盲研究，共收錄2901名COPD患者(其中1038人使用5 µg tiotropium)。為期一年的研究計畫包括2個以安慰劑為對照組的試驗。2個為期12週的試驗則以活性藥物(ipratropium)與安慰劑為對照組。6個臨床試驗均納入肺功能評量，此外，2個為期一年的研究中亦評量呼吸困難、健康相關生活品質與對病情惡化之影響等健康結果指標。

在上述研究中，相較於安慰劑，每天使用一次 tiotropium 吸入劑，在使用第一次劑量後 30 分鐘內可使肺功能(第一秒吐氣量 FEV₁ 與肺活量 FVC)明顯改善(30 分鐘時 FEV₁ 平均改善：0.113 公升；95%信賴區間[CI]：0.102 至 0.125 公升，p< 0.0001)。

相較於安慰劑，肺功能改善效果在穩定狀態時可持續24小時 (FEV₁平均改善：0.122公升；95% CI：0.106至0.138公升，p< 0.0001)。

藥效可於一週內達到穩定狀態。

依據病患每日之紀錄，Spiriva Respimat，相較於安慰劑可顯著改善早晨與晚上的最高吐氣流速（peak expiratory flow rate, PEFr）（PEFr平均改善：早晨平均改善22 L/min, 95% CI：18至55 L/min, $p < 0.0001$ ；晚上平均改善26 L/min, 95% CI：23至30 L/min, $p < 0.0001$ ）。相較於安慰劑，使用Spiriva Respimat可降低使用急救用支氣管擴張劑的使用次數（急救藥物使用平均減少0.66次/天, 95% CI：0.51至0.81次/天, $p < 0.0001$ ）。

Spiriva Respimat的支氣管擴張作用在一年使用期間均能持續維持，且不會產生耐藥性。

在為期一年的長期研究中，可顯現以下健康結果指標療效：

(a) 相較於安慰劑，Spiriva Respimat可顯著改善呼吸困難症狀（以短暫呼吸困難指數[Transition Dyspnoea Index]評估）（平均改善1.05單位, 95% CI：0.73至1.38單位, $p < 0.0001$ ）。於整個治療期間均可有效維持改善效果。

(b) 在2個為期一年的研究結束時，相較於安慰劑組，Spiriva Respimat組病患對其生活品質評估（以聖喬治呼吸問卷[St. George's Respiratory Questionnaire]評量）的總分平均改善3.5單位(95% CI：2.1至4.9, $p < 0.0001$)—降低4單位可視為具臨床意義。

(c) Spiriva Respimat可顯著減少COPD惡化之次數（研究A：每年平均減少21%, 95% CI：每年減少1%至37%, $p = 0.04$ ；研究B：每年平均減少23%, 95% CI：每年減少4%至38%, $p = 0.02$ ；研究A與B合併：每年平均減少22%, 95% CI：每年減少8%至33%, $p = 0.002$ ），並延緩首次出現病情惡化的時間（研究A：安慰劑組病患有四分之一於第112天前發生病情惡化，Spiriva Respimat組病患則為第173天, $p = 0.09$ ；研究B：安慰劑組病患有四分之一於第74天前發生病情惡化，Spiriva Respimat組病患則為第149天, $p < 0.0001$ ；研究A與B合併：安慰劑組病患有四分之一於第86天前發生病情惡化，Spiriva Respimat組病患則為第160天, $p < 0.0001$ ）。

藥物動力學性質

a) 一般性質介紹

Tiotropium bromide為一種非旋光活性（non-chiral）的四級銨化合物，略溶於水，現有的吸入液係以Respimat吸入器投藥。吸入的藥物約有40%進入於目標器官肺部，其餘的量則進入於腸胃道。下述藥物動力學數據有些是使用比建議劑量高的劑量。

b) 本藥品吸入體內之後其活性物質的一般特性

吸收：年輕健康自願者吸入藥液之後，其從尿液排除的數據顯示，吸入的藥物約有33%到達全身循環。由此化合物的化學構造（四級銨化合物）與體外實驗數據，預期tiotropium bromide在腸胃道不易被吸收（10-15%）。Tiotropium bromide口服溶液的絕對生體可用率為2-3%。在穩定狀態下，以Respimat吸入器吸入5微克（microgram）劑量10分鐘後，COPD患者血中的tiotropium bromide最高濃度為10.5-11.7 pg/ml，接著以多室（multi-compartmental）方式快速下降。穩定狀態下之最低血中濃度為1.49-1.68 pg/ml。預期食物不會影響此四級銨化合物的吸收。

分佈：此藥物與血中蛋白質的結合率為72%，分佈體積（volume of distribution）為32 l/kg。無法得知肺部的局部濃度，但此種給藥方式顯示在肺部應該有更高的濃

度。在大鼠的實驗顯示，tiotropium bromide 無法穿透血腦屏障。

生物轉化 (Biotransformation)：Tiotropium bromide 的生物轉化率極低，其證據來自年輕健康自願者以靜脈注射後，有 74% 藥物以原型經由尿液排除。Tiotropium bromide 為一酯類，可不經由酵素而切斷為醇類 (N-methylscopine) 與酸類化合物 (dithienylglycolic acid)，兩者皆不會與蕁毒鹼接受體結合。在人類肝臟微粒體 (microsomes) 與人類肝細胞的體外實驗中，顯示有一些藥物 (小於 20% 之靜脈注射劑量) 被細胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 以氧化方式代謝，接著與麩胺基硫 (glutathione) 結合成第二階段代謝物 (phase II-metabolites)。

肝臟微粒體的體外研究顯示，此酵素代謝途徑會被 CYP 2D6 (及 3A4) 抑制劑 (如 quinidine、ketoconazole 與 gestodene) 所抑制，顯示 CYP 2D6 及 3A4 與其代謝途徑有關，這些酵素負責小部分藥物的排除。即使超過治療劑量的 tiotropium bromide，亦不會抑制人類肝臟微粒體之 CYP 1A1、1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 或 3A。

清除：Tiotropium bromide 經吸入後，末相排除半衰期在 5 至 6 天之間。年輕健康自願者以靜脈注射後之總清除率為 880 ml/min，個體之間的差異為 22%。靜脈注射的 tiotropium bromide 主要以原型經尿液排除 (74%)。以溶液形式吸入時，有 20.1-29.4 % 的劑量經尿液排除，其餘大部分未被腸道吸收的藥物則經由糞便排除。Tiotropium bromide 之腎臟清除率超過肌酸酐 (creatinine) 之清除率，表示它會經由主動分泌排泄到尿液中。

線性/非線性：Tiotropium bromide 在治療範圍內，無論是靜脈注射、乾粉吸入或溶液吸入，其藥物動力學均呈線性關係。

c 特殊族群

老年病患：與其他主要由腎臟排除之藥物相同，可以預期在年紀較大之病患可能因為腎臟功能降低，而使得 tiotropium bromide 的腎臟清除率降低 (小於 58 歲之 COPD 病患的清除率為 326 ml/min，大於 70 歲之 COPD 病患的清除率則為 163 ml/min)。Tiotropium bromide 吸入後從尿液排除的量，由年輕健康自願者的 14% 降至 COPD 患者的 7%。然而，若相較於個體間差異及個體內差異，年紀較長之 COPD 病患的血中濃度並沒有顯著的改變 (以乾粉吸入方式使用後 AUC_{0-4h} 增加 43%)。

腎功能受損病患：與所有其它主要由腎臟排除之藥物相同，不論是以靜脈注射或乾粉吸入方式使用，腎臟功能損害均會導致血中藥物濃度升高與腎臟清除率降低。年老患者常有輕微腎臟受損 (CL_{CR} 50-80 ml/min)，會稍微增加 tiotropium bromide 血中濃度 (靜脈輸注後 AUC_{0-4h} 增加 39%)。在中度或嚴重腎功能受損 ($CL_{CR} < 50$ ml/min) 之 COPD 病患，靜脈注射 tiotropium bromide 會使血中濃度增加兩倍 (AUC_{0-4h} 增加 82%)，以乾粉吸入方式或以 Respimat 吸入器吸入溶液之後的血中濃度亦有同樣情形。

肝功能受損病患：肝功能不全對於 tiotropium bromide 之藥物動力學應不會有影響。Tiotropium bromide 主要是經由腎臟排除 (在年輕健康自願者佔 74%) 以及藉著簡單的非酵素性酯斷裂形成無藥物活性的代謝物。

兒童病患：請參閱用法用量

d) 藥物動力學／藥效學之間的關係

藥物動力學與藥效學之間無直接關係。

臨床前安全性數據

在安全性藥理學、多劑毒性與生殖毒性的傳統研究中，所觀察到的許多作用均可歸因於tiotropium bromide的抗膽鹼作用性質。在動物實驗中通常可觀察到食量減少、體重未增加、口鼻乾燥、淚液與唾液分泌減少、瞳孔放大與心跳加速。多劑毒性研究中所發現的其他相關作用為：大鼠與小鼠由鼻炎以及鼻腔與喉頭之上皮變化所引起的呼吸道輕度刺激，以及大鼠的攝護腺炎與伴隨發生於膀胱之蛋白質沉積與結石。

對懷孕、胚胎／胎兒發育、分娩或產後發育的影響上，僅在對母體具毒性的劑量始顯現有害作用。Tiotropium bromide 對大鼠與兔子均不具致畸性。局部或全身性暴露量超過治療暴露量 5 倍時，可能引發呼吸道（刺激）或泌尿生殖器（攝護腺炎）的變化與生殖毒性。基因毒性與致癌性之研究均顯示 tiotropium bromide 對人體無特殊危險性。

適應症

慢性阻塞性肺疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療。

用法用量

本藥須由醫師處方使用

SPIRIVA RESPIMAT 推薦劑量為每日一次，每次定時按二次噴藥(請參見“使用說明”使用本藥)。

年老者可依推薦劑量使用。

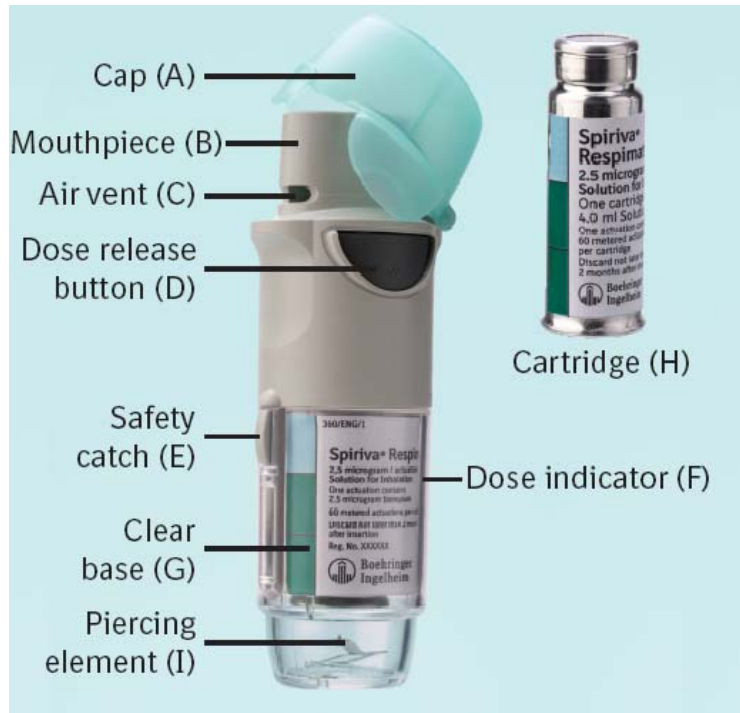
腎功能受損病人可依推薦劑量使用。但是與其他主要經由腎臟排泄之藥物相同，當使用於中度到嚴重腎功能受損病人時，需嚴密監控病情。

肝功能受損病人可依推薦劑量使用。

COPD 通常不會發生於兒童。SPIRIVA RESPIMAT 尚無小兒之安全性及有效性資料。因此不建議使用於此年齡群。

使用說明

請詳閱並小心地依照使用說明使用本藥。.



- (A) 蓋子 (B) 口含器 (C) 通氣孔 (D) 給藥按鈕
(E) 安全扣 (F) 劑量顯示器 (G) 透明底座 (H) 藥罐
(I) 穿刺裝置

插入藥罐及使用前準備

在第一次使用前，請務必執行步驟 1 至 6:



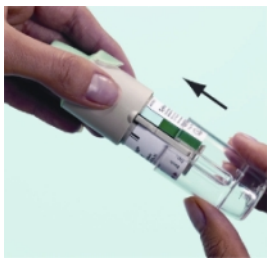
1. 綠色蓋子必須蓋緊，按壓住安全扣(E)並拔下透明底座(G)。



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。放在堅固表面沿著吸入器輕推藥罐，以確保藥罐已裝入吸入器，如(2b)。



藥罐一旦插入吸入器後，不可再取出。



3

3. 裝回透明底座(G)。

請勿再將透明底座取下。

初次使用 SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑的準備步驟



4

4. SPIRIVA RESPIMAT 吸入器朝上握好，綠色蓋子(A)蓋緊。將透明底座(G)依標籤上之紅色箭頭方向旋轉，直到聽到“卡嗒”聲(約轉半圈)。



5

5. 打開綠色蓋子(A)直到“啪嗒”地完全打開。



6

6. 將 SPIRIVA RESPIMAT 吸入器朝向地面。按壓給藥按鈕(D)。蓋上綠色蓋子(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。

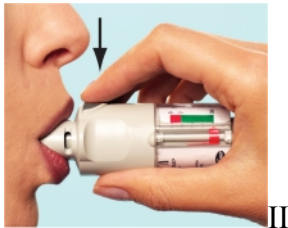
現在你的SPIRIVA RESPIMAT吸入劑已可以使用。

這些步驟不會影響可供使用的劑量數。在備妥SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑後，本藥可提供30個劑量(噴60次)。

使用 SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑



- I** SPIRIVA RESPIMAT 吸入器朝上握好，綠色蓋子(A)蓋緊，以避免藥液意外釋出。將透明底座(G)依標籤上之紅色箭頭方向旋轉，直到聽到“卡嗒”聲(約轉半圈)。



- II** 打開綠色蓋子(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但勿遮住通氣孔(C)。將 SPIRIVA RESPIMAT 吸入器指向喉嚨深處。用口慢慢地深吸氣時，按壓給藥按鈕按鈕(D)，然後，儘可能地繼續緩慢吸氣。屏氣 10 秒鐘或儘可能地延長屏氣。

- III** 重複步驟 I 和 II，讓自己吸入完整的劑量。

每天你只需使用 SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑一次。

蓋上綠色蓋子，直到下次再使用 SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑。

若你的 SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑已超過 7 天未使用，先向地面，噴一次。若你的 SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑已超過 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 SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑



SPIRIVA 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。當紅色指針進入紅綠色區域刻度時，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 SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑。

一旦劑量顯示計到達紅色區域刻度的頂端(亦即 30 個劑量已全部用完)，表示 SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑已空了並會自動鎖住，此時，透明底座將無法再被旋轉。

SPIRIVA RESPIMAT 吸入劑從初次使用算起，最多只能用 2 個月，即使藥液尚未用完，也應該將 SPIRIVA 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 SPIRIVA RESPIMAT 吸入器功能。

必要時，可用濕布擦拭 SPIRIVA RESPIMAT 吸入器的外面。

禁忌

SPIRIVA RESPIMAT 不可用於對阿托品及其衍生物（如 ipratropium、oxitropium）或本藥之任一成分有過敏史之病人。

特別注意

SPIRIVA RESPIMAT 為每日一次的維持性支氣管擴張劑，不可用於急性支氣管痙攣的最初治療，亦即不可用於急救治療。

在吸入 SPIRIVA RESPIMAT 後，有可能會發生立即的過敏反應。

與其它抗膽鹼性劑相同，狹角性青光眼、攝護腺肥大、或膀胱頸阻塞之病人應小心使用本藥。

吸入性藥物可能會因吸入方式而引發支氣管痙攣。

與其他主要經由腎臟排除的藥物相同，當 SPIRIVA RESPIMAT 用於中度至嚴重腎功能受損（肌酐清除率小於或等於每分鐘 50 毫升）之病人時，應密切監測。

應指導病人正確使用 SPIRIVA RESPIMAT 的方法。必須小心不可讓藥液或噴霧進入眼睛；眼睛疼痛或眼睛不舒服、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、及角膜水腫可能是急性狹角性青光眼的症狀。若合併發生以上症狀，應立刻請教醫生。使用縮瞳眼用滴劑並非有效的治療方法。

使用 SPIRIVA RESPIMAT 每日不可超過一次。

SPIRIVA 藥罐(cartridge)只可以用 RESPIMAT 吸入器來使用。

藥物交互作用

雖然尚未完成藥物交互作用之正式研究，臨床上 tiotropium bromide 曾與若干常用於治療 COPD 之藥物包括擬交感神經支氣管擴張劑、methylxanthines、口服及吸入性類固醇併用，並無證據顯示會發生藥物交互作用。

由於 tiotropium bromide 與其他含抗膽鹼性藥物長期併用的影響尚未經研究，故不建議 SPIRIVA RESPIMAT 與其他含抗膽鹼性藥物長期併用。

對駕駛和操作機器的影響：

尚未有本藥對影響駕駛和操作機器的研究。若發生眩暈或視力模糊，可能會影響駕駛和操作機器的能力。

懷孕與哺乳

目前沒有關於 SPIRIVA 使用於孕婦之臨床報告。動物實驗並未顯示 SPIRIVA 對於懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或出生後發育，可能造成直接或間接的傷害。

目前沒有關於 tiotropium 使用於授乳婦女之臨床報告。而齧齒類動物之乳汁研究發現，少量的 tiotropium 會分泌至乳汁。

因此，SPIRIVA RESPIMAT 不應使用於懷孕或授乳婦女，除非所預期的利益超過可能發生於未出生的孩子或嬰兒的風險。

副作用

下列副作用中，許多可被歸因於 SPIRIVA RESPIMAT 的抗膽鹼作用性質。以下所列出的副作用發生率，是根據兩個為期三個月及兩個為期一年以安慰劑為對照組的第三

期臨床試驗，觀察接受 tiotropium 5mcg 治療的 849 位病人之副作用粗發生率(crude incidence rates)。然而下列某些副作用的實際發生率可能低於下列所述，受限於本資料來源的規模故未能提供 $\geq 0.1\%$ 且 $<1\%$ 範圍以外的副作用。

神經系統失調：

$\geq 0.1\%$ 且 $<1\%$ ：暈眩

眼睛失調：

$\geq 0.1\%$ 且 $<1\%$ ：視力模糊

未知*：眼球內壓上升、青光眼

心臟失調：

$\geq 0.1\%$ 且 $<1\%$ ：上心室性心搏過速、心房顫動、心悸

未知*：心搏過快

呼吸、胸腔及縱隔腔不適：

$\geq 0.1\%$ 且 $<1\%$ ：聲音嘶啞、與其他吸入治療相同的副作用如咳嗽、喉嚨刺激及其他給藥部位之局部刺激

未知*：鼻出血、與其他吸入治療相同的副作用支氣管痙攣

胃腸失調：

$\geq 1\%$ 且 $<10\%$ ：口乾，通常輕微，持續治療後症狀會解除

$\geq 0.1\%$ 且 $<1\%$ ：口腔念珠菌病、胃食道逆流疾病、吞嚥困難

未知*：便秘、腸阻塞包括痙攣性腸阻塞

皮膚與皮下組織失調，免疫系統失調：

$\geq 0.1\%$ 且 $<1\%$ ：癢

未知*：血管神經性水腫、皮疹、蕁麻疹、其他過敏反應(包括立即性的反應)

腎臟與泌尿失調：

$\geq 0.1\%$ 且 $<1\%$ ：排尿困難、尿液滯留(易發生於有潛在病因的男性)

未知*：尿道感染

* 發生頻率未知，在 849 位病人的臨床資料中，並未觀察到該副作用。

過量

高劑量的 SPIRIVA RESPIMAT 可能導致抗膽鹼性徵兆及症狀發生。

然而，在健康自願者使用單一吸入劑量高達 40 微公克(μg)之 tiotropium 吸入液，並不會發生全身性抗膽鹼性副作用。

健康自願者每天接受 tiotropium 吸入液 40 微公克(μg)，持續 14 天，除了與劑量相關〔每日劑量 10 - 40 微公克(μg)〕的口乾/喉嚨乾及鼻黏膜乾燥副作用及自第七天起唾液明顯減少外，並無其他副作用。六個長期研究以慢性阻塞性肺疾(COPD)病人為對象，每日接受 tiotropium 吸入液 10 微公克(μg)為期 4 - 48 週，未觀察到具統計意義之副作用。

口服 tiotropium 吸入液不太可能引起急性中毒，因其口服生體可用率低。

毒理學

小鼠、大鼠及狗之吸入及口服產生急性毒性較低，因此，人類藥物過量時，未必會產生急性毒性作用。單一劑量安全性之藥理研究顯示，會出現所預期的抗膽鹼性藥物作用，包括瞳孔放大、心跳速率增加及延長胃腸排空時間。

在小鼠、大鼠及狗之重複劑量試驗，發生與 tiotropium bromide 之抗膽鹼性相關的副作用，包括瞳孔放大、心跳速率增加、便秘、體重減輕、唾液及淚腺的分泌減少。其他相關的改變，包括：在大鼠造成上呼吸道輕微的刺激，可由鼻炎、鼻腔及喉嚨上皮的改變而得到證實；在公鼠膀胱造成前列腺炎伴隨蛋白質狀沉積及膀胱結石；增加大鼠肺臟重量以及降低狗的心臟重量。

利用兔子及大鼠進行生殖毒性試驗，在使母體產生毒性的劑量，才會對於懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩以及產後嬰兒的發育具有傷害性。

進行一系列體內及體外的突變性試驗，發現 tiotropium bromide 並不會造成原核生物及真核生物基因突變、染色體傷害或是原發性 DNA 損傷。

包裝

100 毫升以下鋁罐附舒沛噴吸入器。

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。

貯存

請勿冷凍!

請存放於兒童伸手不及處!

請存放於 30°C 以下!

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

20060321