

## 適維樂® 舒沛噴® 吸入劑 2.5 微公克 Striverdi® Respimat® 2.5 microgram Solution for Inhalation

衛部藥輸字第 026292 號

### 成分

STRIVERDI® RESPIMAT® 是以舒沛噴吸入器霧化 olodaterol 溶液之吸入劑。

每噴一次含 olodaterol 2.5 mcg，相當於 olodaterol hydrochloride 2.7 mcg。

每次使用噴二次為建議劑量。

投予的實際劑量為病人使用吸入器吸入後的劑量。

賦形劑：

氯化苯二甲脛胺 (benzalkonium chloride)、依地酸二鈉 (disodium edetate)、純水、檸檬酸(無水)。

### 藥理學性質

藥物類別：長效型  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑 (beta<sub>2</sub>-adrenergic agonist)。ATC 代碼：R03AC19。

作用機轉

Olodaterol 對人類  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -腎上腺素受體的促效活性，較對  $\beta_1$ -腎上腺素受體高 241 倍以上，對  $\beta_3$ -腎上腺素受體高 2299 倍。

在以吸入方式局部投藥後，本化合物可藉由與  $\beta_2$ -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；此為調控環腺苷單磷酸 (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 為長效型選擇性  $\beta_2$ -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。

$\beta$ -腎上腺素受體可分為三個亞型： $\beta_1$ -腎上腺素受體主要存在心肌上、 $\beta_2$ -腎上腺素受體主要存在呼吸道平滑肌上、 $\beta_3$ -腎上腺素受體則主要存在脂肪組織上。 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑可引發支氣管擴張。 $\beta_2$ -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。 $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑亦可能對心臟具有影響。

### 臨床試驗

#### 對心臟電生理學性質的影響

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 STRIVERDI® RESPIMAT®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。

### 臨床功效與安全性

STRIVERDI® RESPIMAT®的第三期臨床開發計畫包括總共有 3533 名慢性阻塞性肺疾（COPD）病人（1281 人接受 5 mcg 劑量，1284 人接受 10 mcg 劑量）參與的隨機分組、雙盲、以安慰劑對照的 4 對重複試驗：

- (i) 以安慰劑對照、平行組別、為期 48 週的 2 項重複試驗 [試驗 1 與 2]
- (ii) 以安慰劑及活性劑（formoterol 12 mcg，每日兩次）對照、平行組別、為期 48 週的 2 項重複試驗 [試驗 3 與 4]
- (iii) 以安慰劑及活性劑（formoterol 12 mcg，每日兩次）對照、6 週交叉用藥的 2 項重複試驗 [試驗 5 與 6]
- (iv) 以安慰劑及活性劑（tiotropium HandiHaler 18 mcg，每日一次）對照、6 週交叉用藥的 2 項重複試驗 [試驗 7 與 8]。

所有的研究皆包含肺功能測量（第一秒用力吐氣量 FEV<sub>1</sub>）；為期 48 週的研究對高峰期（AUC<sub>0-3</sub>）與谷底期肺功能反應進行評估，為期 6 週的研究則針對用藥間隔期間連續 24 小時的肺功能狀況進行評估。以安慰劑及活性劑對照、為期 48 週的兩項重複試驗亦使用聖喬治呼吸問卷（St. George's Respiratory Questionnaire，簡稱 SGRQ）進行健康相關生活品質評量。此第三期計畫所收錄的受試者為 40 歲或以上、經臨床確診罹患 COPD、有至少 10 包年的抽菸歷史，且具有中度至極嚴重肺功能受損（使用支氣管擴張劑後的 FEV<sub>1</sub> 低於 80%預測正常值 [GOLD 第 II-IV 級]；使用支氣管擴張劑後的 FEV<sub>1</sub> 對 FVC 比值低於 70%）。

### 受試者特徵

全球性的 48 週試驗 [試驗 1 與 2、試驗 3 與 4] 所收錄的 3104 名受試者，大多數為男性（77%）、白種人（66%）或亞洲裔（32%），平均年齡 64 歲。使用支氣管擴張劑後的 FEV<sub>1</sub> 平均值為 1.38 L（GOLD II [50%]、GOLD III [40%]、GOLD IV [10%]）。β<sub>2</sub>-促效劑反應平均值為基準值的 15%（0.160 L）。除了其他長效型 β<sub>2</sub>-促效劑外，允許併用所有肺部用藥（例如 tiotropium [24%]、ipratropium [25%]、吸入性類固醇 [45%]、xanthines [16%]）；收錄後的受試者依據 tiotropium 的使用與否分層。在全部 4 項試驗中，主要的肺功能療效評估指標包括：在試驗 1 與 2 中第 12 週之後（在試驗 3 與 4 中則為第 24 週之後），FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-3</sub>與治療前基準值的差異以及谷底期（用藥前）FEV<sub>1</sub>與治療前基準值的差異。

為期 6 週的試驗（試驗 5 與 6、試驗 7 與 8）是在歐洲與北美進行。試驗 5 與 6 所收錄的 199 名受試者，大部分為男性（53%）與白種人（93%），平均年齡 63 歲。使用支氣管擴張劑後的 FEV<sub>1</sub> 平均值為 1.43 L（GOLD II [54%]、GOLD III [39%]、GOLD IV [7%]）。β<sub>2</sub>-促效劑反應平均為基準值的 17%（0.187 L）。除了其他長效型 β<sub>2</sub>-促效劑除外，允許併用所有肺部用藥（例如 tiotropium [24%]、ipratropium [16%]、吸入性類固醇 [31%]、xanthines [0.5%]）。試驗 7 與 8 所收錄的 230 名受試者，大部分為男性（69%）與白種人（99.6%），平均年齡 62 歲。使用支氣管擴張劑後的 FEV<sub>1</sub> 平均值為 1.55 L（GOLD II [57%]、GOLD III [35%]、GOLD IV [7%]）。β<sub>2</sub>-促效劑反應平均值為基準值的 18%（0.203 L）。除其他長效型 β<sub>2</sub>-促效劑與抗膽鹼劑外，允許併用所有肺部用藥（例如吸入性類固醇 [49%]、xanthines [7%]）。

### 肺功能

在為期 48 週的試驗中，STRIVERDI® RESPIMAT® (5 mcg，每日一次於上午使用) 可於使用第一劑之後 5 分鐘內顯著改善肺功能 ( $p < 0.0001$ ) ( $FEV_1$  較治療前基準值 1.18 L 平均增加 0.130 L)。肺功能顯著改善的狀況可維持 24 小時 ( $FEV_1$  AUC<sub>0-3</sub> 較安慰劑組平均增加 0.162 L,  $p < 0.0001$ ；24 小時谷底期的  $FEV_1$  較安慰劑組平均增加 0.071 L,  $p < 0.0001$ )；其對  $FEV_1$  AUC<sub>0-3</sub> 與谷底期  $FEV_1$  的改善功效，與每日兩次的 formoterol 相近。在整個 48 週治療期間，STRIVERDI® RESPIMAT® 的支氣管擴張功效皆可維持。依據病人每日的紀錄，相較於安慰劑，STRIVERDI® RESPIMAT® 亦可改善早晨與晚上的 PEFR (最高吐氣流速 [peak expiratory flow rate])。

在為期 6 週的試驗中，在整個 24 小時用藥間隔期間，STRIVERDI® RESPIMAT® 的  $FEV_1$  反應顯著高於安慰劑 ( $p < 0.0001$ ) (圖 1、圖 2、表 1)。

**圖 1** 在連續 24 小時用藥間隔期間，STRIVERDI® RESPIMAT® 5 mcg 組與安慰劑組受試者的  $FEV_1$  狀況 (試驗 5 與 6；合併的資料集；允許併用抗膽鹼製劑)

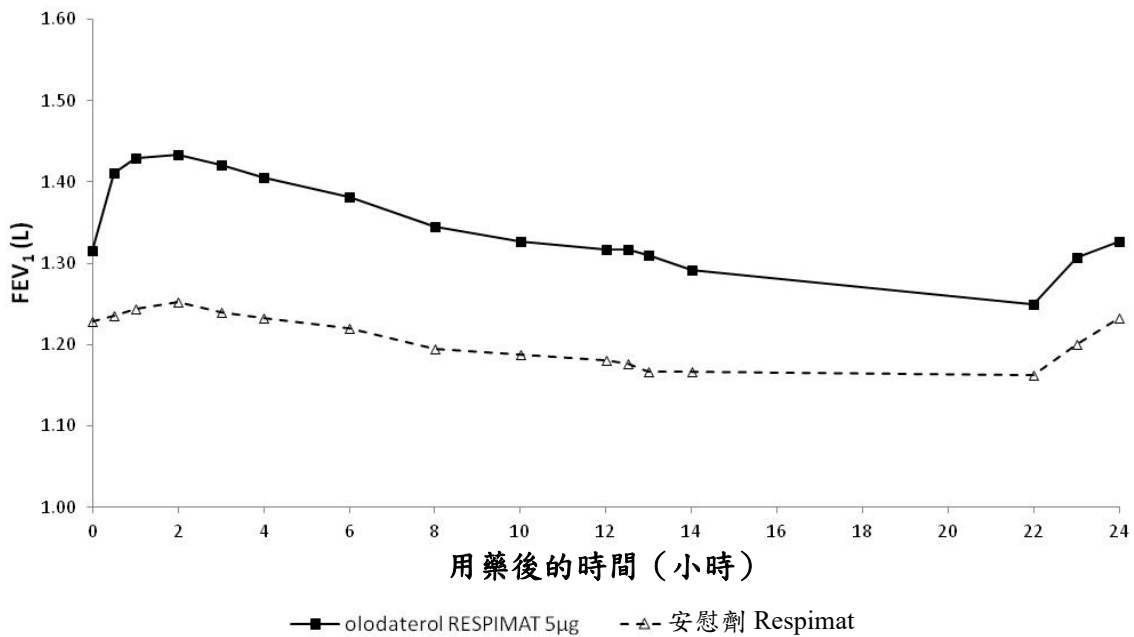


圖 2 在連續 24 小時用藥間隔期間，STRIVERDI® RESPIMAT® 5 mcg 組與安慰劑組受試者的 FEV<sub>1</sub> 狀況（試驗 7 與 8；合併的資料集；不允許併用抗膽鹼製劑）

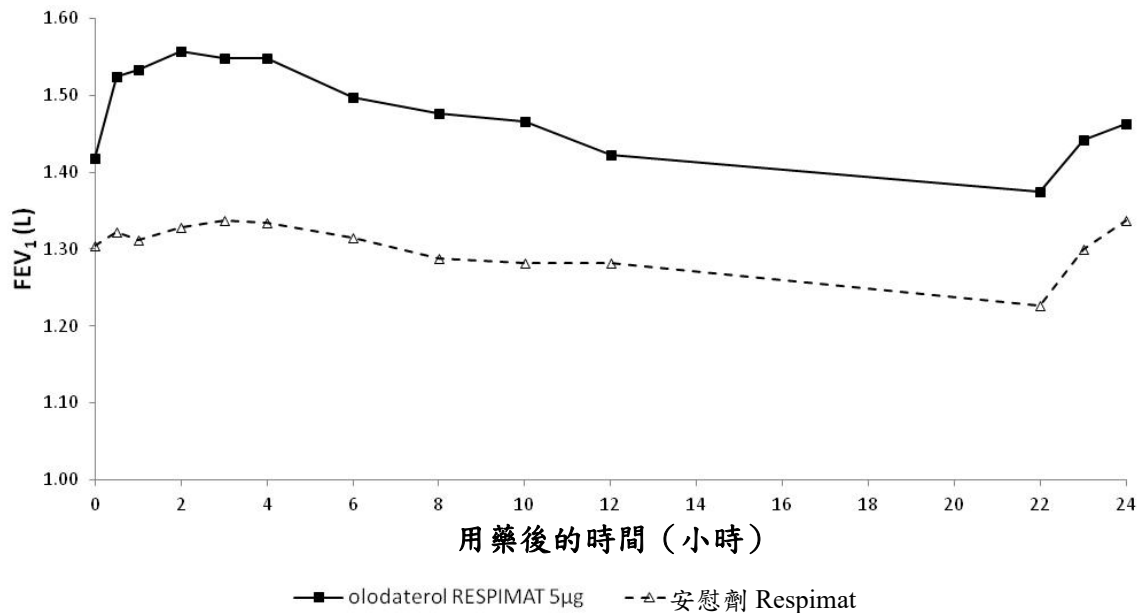


表 1 在試驗 5 與 6（合併資料集）及試驗 7 與 8（合併資料集）中，治療 6 週後，在連續 24 小時用藥間隔期間，STRIVERDI® RESPIMAT® 5 mcg 組相較於安慰劑組的 FEV<sub>1</sub> 差異。

	FEV <sub>1</sub> ：相較於安慰劑組的差異(L) <sup>1</sup>			
	FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-3</sub>	FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12</sub>	FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-24</sub>	谷底期 FEV <sub>1</sub>
試驗 5 與 6	0.175	0.160	0.137	0.102
試驗 7 與 8	0.211	0.193	0.168	0.134

<sup>1</sup> 治療前基準點 FEV<sub>1</sub> = 1.25 L（試驗 5 與 6）與 1.33 L（試驗 7 與 8）

#### 健康相關生活品質、救援藥物使用、病人全面評比

以安慰劑與活性劑對照的 48 週重複試驗 [試驗 3 與 4] 亦包含聖喬治呼吸問卷 (SGRQ)。在 24 週之後，相較於安慰劑，STRIVERDI® RESPIMAT® 可顯著改善 SGRQ 總分的平均值（表 2）；且於全部 3 個 SGRQ 領域（症狀、活動、影響）中皆可看到改善效果。相較於安慰劑，STRIVERDI® RESPIMAT® 組有較多受試者的 SGRQ 總分改善幅度高於最小臨床重要差異值 (MCID)（4 個單位）（50.2% 相較於 36.4%， $p < 0.0001$ ）。

表 2：治療 24 週之後的 SGRQ 總分與子項領域分數

		治療平均值 (與基準 值的差異)	與安慰劑組的差異 平均值(p-值)
總分	基準點	44.4	
	安慰劑	41.6 (-2.8)	
	Olodaterol 5 µg 每日一次	38.8 (-5.6)	-2.8 (p=0.0034)
	Formoterol 12 µg 每日兩次	40.4 (-4.0)	-1.2 (p=0.2009)
症狀	安慰劑	46.0	
	Olodaterol 5 µg 每日一次	41.1	-4.8 (p=0.0004)
	Formoterol 12 µg 每日兩次	43.7	-2.3 (p=0.0924)
活動	安慰劑	55.3	
	Olodaterol 5 µg 每日一次	52.9	-2.4 (p=0.0455)
	Formoterol 12 µg 每日兩次	55.0	-0.3 (p=0.7797)
影響	安慰劑	32.3	
	Olodaterol 5 µg 每日一次	29.7	-2.6 (p=0.0157)
	Formoterol 12 µg 每日兩次	30.8	-1.5 (p=0.1605)

接受 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 治療者的日間及夜間救援藥物 salbutamol 使用量較安慰劑組少。

在所有為期 48 週的試驗中，以病人全面評比 (Patient's Global Rating, 簡稱 PGR) 量表進行評估時，相較於安慰劑組，STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 組受試者感受其呼吸狀況獲得較大幅度的改善。

### 運動耐受性

STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 對 COPD 病人受症狀限制之運動耐受性的影響，已在隨機分組、雙盲、以安慰劑對照、為期 6 週、交叉用藥的兩項重複試驗中進行研究。在這兩項試驗中，相較於安慰劑，STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 可分別使實驗室中運動持久時間顯著改善 14.0% (p=0.0002) 與 11.8% (p=0.0018)。相較於安慰劑，STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 亦可減少肺臟過度充氣 (hyperinflation) (功能肺餘量 [functional residual capacity, 簡稱 FRC] 降低)，使吸氣容量 (inspiratory capacity) 增加。

### 藥物動力學

已針對健康受試者、COPD 病人與氣喘病人，取得經口吸入等於或高於治療劑量之 olodaterol 後的藥物動力學相關資料。

Olodaterol 的藥物動力學呈線性關係：在吸入單劑 5 至 70 mcg 劑量以及每日一次多劑 2 至 20 mcg 劑量之後，全身性暴露量與劑量成正比增加。

在重複每日一次吸入 olodaterol 時，olodaterol 的血中濃度可於 8 天後達到穩定狀態，而暴露量較單劑時最高增至 1.8 倍。

### 吸收

Olodaterol 可快速被吸收，通常可於吸入藥物後 10 至 20 分鐘內達到最高血漿濃度。健康自願者於吸入 olodaterol 之後，絕對生體可用率估計約為 30%，但以口服液劑型投藥

時，絕對生體可用率低於 1%。因此，吸入後全身的 olodaterol 可用率主要由肺部吸收量決定，而任何被吞下的劑量對全身性暴露量的貢獻極小。

### 分佈

吸入及靜脈注射後，olodaterol 的動力學狀況皆呈現多室（multi-compartmental）分佈。分佈體積高達 1110 L，顯示其大量分佈於組織內。在體外， $[^{14}\text{C}]$  olodaterol 與人類血漿蛋白的結合率約為 60%，且與濃度不具相關性。

### 生物轉化

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（SOM 1522）可與  $\beta_2$ -受體結合；但人體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代謝產物。

因此，olodaterol 可視為唯一具有藥理學作用的化合物。

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

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。

靜脈注射後的末相排除半衰期為 22 小時。

在靜脈注射  $[^{14}\text{C}]$ -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%，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%。

### 在病人中的特性

使用 2 項有對照之臨床試驗（共納入接受 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 治療的 405 名 COPD 病人與 296 名氣喘病人）的資料，進行一項藥物動力學綜合分析。

此項分析顯示，根據年齡、性別及體重對 COPD 病人吸入 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 後之全身性暴露量的影響，無須針對上述因子進行劑量調整。

### 腎功能不全

在重度腎功能不全（ $\text{CL}_{\text{CR}} < 30 \text{ mL/min}$ ）的病人，olodaterol 的全身性暴露量平均增為 1.4 倍。

在一些為期最長一年的臨床試驗中，以最高劑量為建議治療劑量兩倍的 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 治療所獲致的安全性資料，顯示此等暴露量增幅不會產生任何安全顧慮。

### 肝功能不全

在輕度至中度肝功能不全的病人，olodaterol 的全身性暴露量不受影響。尚未研究重度肝功能不全對 olodaterol 之全身性暴露量的影響。

### 人種

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兩倍的 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 治療最長一年時，未發現任何安全上的顧慮。

### 藥物交互作用

以 fluconazole（一種 CYP 2C9 的模型抑制劑），及 ketoconazole（一種 P-gp 與 CYP 3A4 的強效抑制劑），與 olodaterol 進行藥物交互作用研究。

Fluconazole：以每日一次 400 mg fluconazole 同時治療 14 天，對 olodaterol 的全身性暴露量無相關影響。

Ketoconazole：以每日一次 400 mg ketoconazole 同時治療 14 天，olodaterol 的  $C_{max}$  增加 66%， $AUC_{0-1}$  增加 68%。

Tiotropium：以 5 mcg tiotropium bromide（與 10 mcg olodaterol 以固定劑量複合劑方式經由 Respimat 投藥）同時治療 21 天，對 olodaterol 的全身性暴露量無相關影響，反之亦然。

## 適應症

慢性阻塞性肺疾（COPD）之長期維持治療。

## 用法用量

本藥須由醫師處方使用

成人建議劑量為 5 微公克 olodaterol（每日同一時間以 Respimat 吸入器用藥一次，每次按二次噴藥）（詳見使用說明）。

### 在特定族群的使用

#### 老年人

老年病人可依建議劑量使用 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup>。

#### 兒童族群

COPD 通常不會發生於兒童。STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 用於兒童族群的安全性及有效性尚未確立。

#### 肝功能不全病人

輕度與中度肝功能不全病人可依建議劑量使用 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup>。

目前尚無 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 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 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup>。

## 禁忌

STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 不可用於對 olodaterol 或其任何賦形劑過敏的病人。

## 特殊警語與注意事項

### 氣喘

STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 不可用於氣喘病人。尚無研究探討 olodaterol 用於氣喘病人的長期有效性及安全性。

### 急性支氣管痙攣

STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 不適用於急性支氣管痙攣的治療（亦即做為救援療法時）。

### 過敏

一如所有的藥物，在使用 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 後，有可能會發生立即性的過敏反應。

### 反常性支氣管痙攣 (Paradoxical bronchospasm)

一如其他吸入性藥物，STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 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 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup>，而以其他療法取代。

### 全身性作用

長效型  $\beta_2$ -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（尤其是缺血性心臟病、心律不整、肥厚性阻塞型心肌病變、嚴重心臟代償性失調、動脈瘤及高血壓）病人、癲癇症或甲狀腺毒症（thyrotoxicosis）病人、已知或疑似 QT 間隔延長的病人、以及對擬交感胺類（sympathomimetic amines）有異常反應的病人。

### 心血管作用

一如其他的  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑，olodaterol 可在某些病人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， $\beta$ -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。前一年期間曾發生心肌梗塞病人，患有不穩定型或威脅生命之心律不整者，前一年期間曾因心衰竭住院或診斷結果為陣發性心博過快(每分鐘大於 100 次)病人均未納入臨床試驗，因 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 使用於此類病人之經驗不多，故使用時必須小心謹慎。

### 低血鉀症（Hypokalaemia）

$\beta_2$ -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。血清中鉀減少的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（詳見「交互作用」一節）而惡化，而這可能增加心律不整的發生機會。

### 高血糖（Hyperglycaemia）

吸入高劑量  $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑可能導致血糖增高。

### 賦形劑

本藥品每噴含有氯化苯二甲羧胺(benzalkonium chloride) 0.0011mg。氯化苯二甲羧胺(benzalkonium chloride)可能會造成喘息(wheezing)和呼吸困難。氣喘病人發生這些不良事件的風險會增加。

STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 不可與任何其他含有長效性  $\beta_2$ -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  $\beta_2$ -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紓解。

### 交互作用

同時使用其他腎上腺素性藥物可能使 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 的不良作用加劇。

#### Xanthine 衍生物、類固醇或利尿劑

同時接受 Xanthine 衍生物、類固醇或非留鉀性利尿劑（non-potassium sparing diuretics）治療時，可能使腎上腺素性藥物的任何降血鉀作用加劇（詳見「特殊警語與注意事項」）。

#### $\beta$ -阻斷劑

$\beta$ -腎上腺素阻斷劑可能弱化或拮抗 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 的作用。因此，僅在理由充分時方可併用 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 與  $\beta$ -腎上腺素阻斷劑（包括眼藥水）。在此狀況下，可考慮使用具心臟選擇性的  $\beta$ -阻斷劑，但應謹慎使用。

#### MAO 抑制劑、三環抗鬱劑、QTc 延長藥物

單胺氧化酶（monamine oxidase）抑制劑或三環抗鬱劑、或其他已知可延長 QTc 間隔的藥物，皆可能使 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 對心血管系統的作用加劇。

#### 藥物動力學藥物交互作用

在一項使用強效的 CYP 與 P-gp 雙重抑制劑 ketoconazole 的藥物交互作用研究中發現，全身性暴露量增加 70%（詳見「藥物動力學」一節）。在以最高劑量為建議治療劑量兩



倍的 STRIVERDI® RESPIMAT® 治療最長一年的臨床試驗中，未發現任何安全顧慮。無須進行劑量調整。

## 生育力、懷孕與哺乳

### 懷孕

目前尚無 STRIVERDI® RESPIMAT® 在孕婦使用的相關臨床資料。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（詳見「毒理學」）。

一如所有的藥物，僅在藥物對孕婦的預期益處高於對胎兒的任何風險時，方可考慮於懷孕期間使用。

應考慮 β-腎上腺素受體促效劑對子宮收縮的抑制作用。

### 哺乳

目前尚無 olodaterol 在授乳婦女使用的相關臨床資料。

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 olodaterol 是否可分泌至人乳。因此，必須權衡哺乳對嬰兒的益處與 STRIVERDI® RESPIMAT® 療法對婦女的益處，然後決定是否繼續/中斷哺乳或繼續/中斷 STRIVERDI® RESPIMAT® 治療。

### 生育力

目前尚無 STRIVERDI® RESPIMAT® 對生育力之影響的相關臨床資料。Olodaterol 的臨床前研究顯示，其對生育力無不良作用（詳見「毒理學」一節）。

## 駕駛及操作機器：

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，臨床試驗中曾有病人出現眩暈的報告。因此，在開車或操作機器時，應特別謹慎。若病人發生眩暈，應即避免從事可能具危險性的工作，例如駕駛或操作機器。

## 副作用

STRIVERDI® RESPIMAT® 的安全性已在有安慰劑及活性劑對照、平行組別與交叉用藥的第三期臨床試驗（總共收錄 3841 名 COPD 病人）中進行評估。總共有 1,578 名 COPD 病人接受目標劑量 5 mcg olodaterol 的治療。

STRIVERDI® RESPIMAT® 的副作用主要由 4 項針對 COPD 病人所進行的安慰劑對照、平行組別、長期治療（48 週）之臨床試驗中所取得的資料獲得確認。其中兩項試驗亦有活性比較劑的對照。

### 感染與寄生蟲病

鼻咽炎

### 神經系統病症

眩暈

### 血管病症

高血壓

### 皮膚與皮下組織病症

皮疹

### 肌肉骨骼與結締組織病症

關節痛

出現皮疹可視為對 STRIVERDI® RESPIMAT® 的一種過敏反應；一如所有外用吸收的藥物，STRIVERDI® RESPIMAT® 亦可能發生其他過敏反應。

Olodaterol為一種長效型 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑類藥物，因此，亦應考量可能發生與 $\beta$ -腎上腺素受體促效劑類藥物相關的不良作用，例如心搏過速、心律不整、心悸、心肌缺血、心絞痛、高血壓或低血壓、顫抖、頭痛、焦躁、失眠、暈眩、口乾、噁心、肌肉痙攣、疲勞、身體不適(malaise)、低血鉀症、高血糖與代謝性酸中毒。

## 用藥過量

### 症狀

使用過量olodaterol可能導致 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑的典型作用加劇，亦即心肌缺血、高血壓或低血壓、心搏過速、心律不整、心悸、眩暈、焦躁、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。

### 治療

應即中斷 STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup>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 $\beta$ -阻斷劑，但務必非常謹慎，因為使用 $\beta$ -腎上腺素阻斷劑類藥物可能引發支氣管痙攣。

## 毒理學

在小鼠及大鼠使用單次吸入劑、靜脈注射及口服藥物之後，急性毒性低。

單一劑量安全性藥理試驗顯示，會出現預期的 $\beta_2$ -腎上腺素受體促效劑之作用，包括血壓降低、心跳速率及收縮力增高。

在小鼠、大鼠及狗所進行的吸入性藥物重複劑量研究中所觀察到的作用，主要為與 $\beta_2$ -腎上腺素促效特性有關者，包括體重及食物消耗量增加（齧齒動物）；心跳速率增高、肝臟中的肝醣分佈改變、乳狀肌壞死（狗）。

在吸入性藥物重複劑量研究中，年少犬隻對最高 1046 mcg/kg/天的劑量皆有良好耐受性。無肺臟或心臟發育受損的跡象。

大鼠中，在最高 1054 mcg/kg/天的吸入劑量[依據 AUC 計算，約為人體每日吸入劑量(5 microgram)的 2731 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 計算，暴露量倍數為人體劑量(5 microgram)的 7130 倍]下，olodaterol 會引發 $\beta$ -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 的吸入劑量[依據 AUC 計算，約為人體劑量(5 microgram)的 1353 倍]下，無顯著的影響。

在達到 3068 mcg/kg 的吸入劑量[依據 AUC 計算，約為人體劑量(5 microgram)的 2322(雄)/2884(雌)倍]下，未發現雄性或雌性大鼠的生殖力受損；早期胚胎發育亦未受損。

在達到 3665 mcg/kg/天的吸入劑量[依據 AUC 計算，約為人體劑量(5 microgram)的 2732 倍]下，對於大鼠第一代(F<sub>1</sub>)動物的交配、生殖力或受精卵成功著床至懷孕第 14/15/16 天的能力皆無影響。

在吸入暴露[依據 AUC 計算，達到約為人體劑量(5 microgram)的 1100 倍]後所進行的體內大鼠骨髓微核檢測以及體外(Ames 檢測法、小鼠淋巴瘤檢測法)致突變性檢測中，在極高劑量下，olodaterol 皆無任何基因毒性。在靜脈注射至少為 MRHDID 之 3500 倍的劑量時，大鼠出現微核的頻率增加，此可能與藥物所促進的(代償性)紅血球生成有關。在臨床暴露量下，此微核形成的誘發機轉可能不具重要性。

在小鼠與大鼠所進行的吸入性藥物致癌性研究中，未發現任何致癌可能性。大鼠接受終身治療時，在大約一天一次 5 mcg 人體劑量所產生之暴露量(依據 AUC 計算)的 98 倍與 31 倍的暴露量下，會引發具有藥物類別專一性以及齧齒類動物專一性的卵巢繫膜

平滑肌瘤 (leiomyomas)。小鼠接受終身治療時，在大約一天一次5 mcg人體劑量所產生之暴露量 (依據 AUC計算) 的 21至159倍的暴露量下，會引發具有藥物類別專一性與齧齒類動物專一性的子宮平滑肌腫瘤 [平滑肌瘤、平滑肌肉瘤 (leiomyosarcomas)]，以及卵巢性索間質局部性增生 (sex cord stromal focal hyperplasia) 與黃體局部性增生的案例；後兩者同樣地被視為具有藥物類別專一性與齧齒類動物專一性 (暴露量倍數)。這兩項研究皆顯示，在致癌性或慢性毒性試驗方面，olodaterol在臨床暴露劑量下皆不具有相關的人體風險證據。

### 包裝

100 毫升以下鋁罐附一個舒沛噴吸入器。

4.5 毫升鋁罐內含 4.0 毫升藥品附一個舒沛噴吸入器。

保存期限：標示於外盒、瓶身及吸入器。

### 貯存條件

**請勿冷凍!**

**請存放於兒童無法取得之處!**

**請存放於 30°C 以下!**

### 病人之使用與操作說明

STRIVERDI® RESPIMAT® (olodaterol)。在開始使用 STRIVERDI® 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。



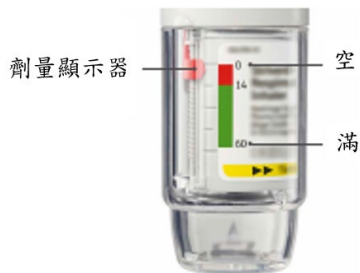
- 如果您的 STRIVERDI® RESPIMAT® 吸入器已超過 7 天未使用，請先朝向地面噴 1 次。
- 如果您的 STRIVERDI® RESPIMAT® 吸入器已超過 21 天未使用，請依據「初次使用」步驟 4 至 6 操作直到出現霧狀藥液後，再重複步驟 4 至 6 的操作 3 次。

### 如何保養您的 STRIVERDI® RESPIMAT® 吸入劑

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 STRIVERDI® RESPIMAT®吸入器的功能。

### 何時須使用新的 STRIVERDI® RESPIMAT®吸入劑




- STRIVERDI® 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。此時您應請醫師開立新的處方，取得新的 STRIVERDI® 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 STRIVERDI® 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。
- STRIVERDI® 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 STRIVERDI® RESPIMAT®吸入劑丟棄，不可再使用。

#### 初次使用

<p><b>1. 移除透明底座</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 蓋子必須蓋緊</li> <li>• 按壓住安全扣(E)並用另一隻手拔下透明底座(F)。</li> </ul>	
<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> <li>• 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。</li> </ul>	
<p><b>3. 裝回透明底座(F)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 裝回透明底座，直至發出卡嗒聲。</li> <li>• 請勿再將透明底座或藥罐拿下。</li> </ul>	

<p><b>4. 旋轉</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 確保蓋子蓋緊(A)。</li> <li>• 將透明底座(F)依標籤上之箭頭方向旋轉，直到聽到「卡嗒」聲(約轉半圈)。</li> </ul>	
<p><b>5. 打開</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 打開蓋子(A)直到完全打開。</li> </ul>	
<p><b>6. 按壓</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 將STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup> 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>• 重覆步驟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> <li>• 在備妥STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup>吸入器後，本藥可提供30個劑量(60噴)。</li> </ul>	

### **STRIVERDI<sup>®</sup> RESPIMAT<sup>®</sup>吸入器的每日使用步驟**

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



**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：台北市中山區民生東路三段2號12樓**

23 MAR 2020

修訂日期: 2020 年 12 月

核訂日期: 2021 年 04 月