適喘樂® 舒沛噴® 吸入劑2.5微公克

Spiriva® Respimat® 2.5 mcg, Solution for Inhalation

Boehringer Ingelheim

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
噴二次爲一個劑量(INN = tiotropium bromide)
賦形劑：
benzalkonium chloride、disodium edetate、純水、用以調整酸鹼值之鹽酸

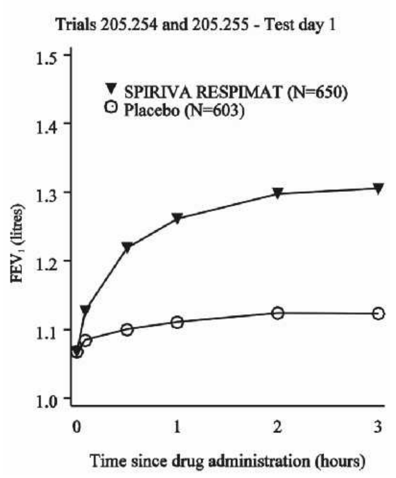
藥理學性質

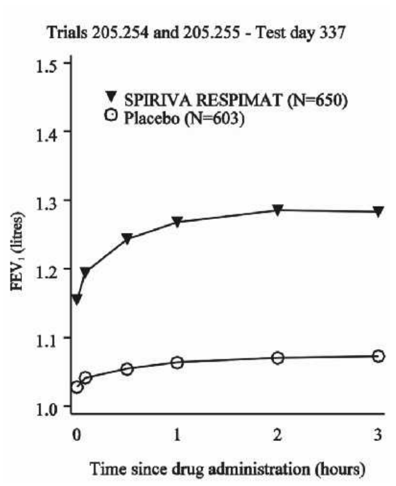
藥物類別：抗膽鹼劑(Anticholinergics)
ATC代碼：R03B B04
Tiotropium bromide爲長效、專一性的抗毒蕈鹼藥物(臨床醫學上常稱爲抗膽鹼劑)，對各種接受體亞型(M_1至M_5)均有相似的親和力。在呼吸道中，抑制平滑肌的M_3接受體，可以使平滑肌放鬆。過去在源自人類和動物的接受體以及體外分離器官中，已證實此拮抗效果具有競爭性及可逆性等性質。在非臨床體外與體內試驗顯示，支氣管保護效果與劑量高低有關，且可持續長達24小時以上。藥效持續時間長可能導因於其自M_3接受體上解離的速度十分緩慢；其解離半衰期顯著長於ipratropium。Tiotropium bromide爲四級銨(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。在體外功能性試驗中，tiotropium與M_2接受體解離的速度較M_3快，因此以動力學的角度而言，對M_3接受體的選擇性高於M_2。
由於tiotropium與接受體作用強且解離速度慢，因此在臨床上治療COPD和氣喘患者時，具有顯著且長效的支氣管擴張作用。吸入tiotropium後產生的支氣管擴張作用主要是一種局部(針對呼吸道的)而非全身性效果。

慢性阻塞性肺疾(COPD)
針對COPD的第三期臨床試驗計畫包括2個爲期一年、2個爲期12週與2個爲期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5μg tiotropium)。爲期一年的研究計畫包括2個以安慰劑爲對照組的試驗。2個爲期12週的試驗則以活性藥物(ipratropium)與安慰劑爲對照組。6個臨床試驗均納入肺功能評量，此外，2個爲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。

以安慰劑爲對照組的試驗
肺功能
相較於安慰劑，每天使用一次SPIRIVA RESPIMAT，在使用第一次劑量後30分鐘內可使肺功能(第一秒吐氣量FEV_1與用力肺活量FVC)明顯改善。肺功能改善效果在穩定狀態時可持續24小時(FEV_1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)。
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。
SPIRIVA RESPIMAT的支氣管擴張作用在48週使用期間均能持續維持，且不會產生耐藥性。

圖1：第1天和第337天時，各時間點下(施用試驗藥物之前與之後)的平均FEV_1(公升)(數據由兩項爲期1年的平行組試驗彙整而成)*





*平均值已根據試驗中心、是否抽菸及基期效果等因子校正。SPIRIVA組和安慰劑組分別共有545人和434人完成第337天的測試。其餘受試者的數據是以最後觀察值或最差觀察值推估法插補而得。

在爲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個爲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的評估結果(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單位可視爲具臨床意義。
(c) COPD惡化
在三項爲期一年、隨機分組、雙盲、以安慰劑爲對照組的臨床試驗中，SPIRIVA RESPIMAT的治療可使COPD惡化的風險較安慰劑組顯著降低。COPD惡化的定義爲「出現至少兩項持續三天(含)以上的呼吸系統事件或症狀、且需要改變治療(處方抗生素和/或全身性皮質類固醇，及/或原本處方的呼吸系統用藥有重大改變)」。
SPIRIVA RESPIMAT的治療亦可降低因COPD惡化而住院的風險(在檢定力充足的大型COPD惡化試驗中達到顯著意義)。
針對兩項第三期試驗所進行的整合分析以及另一項COPD惡化試驗所進行的獨立分析，其結果呈現於**表1**。試驗期間，受試者可併用除了抗膽鹼藥物及長效型β-促效劑以外的任何呼吸系統用藥(亦即速效型β-促效劑、吸入性皮質類固醇和黃嘌呤類藥物)。另一項COPD惡化試驗還額外允許受試者併用長效型β-促效劑。

表1：於中度至極重度COPD患者，COPD惡化事件與COPD惡化而住院事件之統計分析

試驗 (Spiriva組人數，安慰劑組人數)	評估指標	Spiriva Respimat	安慰劑	風險下降百分比 (95% CI)[a]	p值
爲期一年之第III期試驗，整合分析[d] (670, 653)	首次出現COPD惡化的時間(天數)	160[a]	86[a]	29 (16至40)[b]	<0.0001[b]
	平均惡化發生率(人年)	0.78[c]	1.00[c]	22 (8至33)[c]	0.002[c]
	首次出現COPD惡化而住院的時間	NA[e]	NA[e]	25 (-16至51)[b]	0.20[b]
	惡化而住院之平均發生率(人年)	0.09[c]	0.11[c]	20 (-4至38)[c]	0.096[c]
爲期一年之第IIIb期惡化試驗 (1939, 1953)	首次出現COPD惡化的時間(天數)	169[a]	119[a]	31 (23至37)[b]	<0.0001[b]
	平均惡化發生率(人年)	0.69[c]	0.87[c]	21 (13至28)[c]	<0.0001[c]
	首次出現COPD惡化而住院的時間	NA[e]	NA[e]	27 (10至41)[b]	0.003[b]
	惡化而住院之平均發生率(人年)	0.12[c]	0.15[c]	19 (7至30)[c]	0.004[c]

[a]首次事件發生的時間：當25%病患發生至少一件COPD惡化事件/COPD惡化而住院事件的天數。於試驗A，安慰劑組25%病患發生一件惡化事件的時間是在第112天，而SPIRIVA RESPIMAT組則是在第173天(p=0.09)；於試驗B，安慰劑組25%病患發生一件惡化事件的時間是在第74天，而SPIRIVA RESPIMAT組則是在第149天(p<0.0001)。
[b]危險比(hazard ratio)係以Cox比例危險模型(Cox proportional hazard model)估算而得。風險下降百分比爲100(1 - 危險比)。
[c]採用Poisson迴歸。風險下降百分比爲100(1 - 發生率比率)。
[d]試驗設計時即已明定數據的整合方式。兩項爲期一年之試驗的個別分析結果顯示，惡化評估指標獲得顯著改善。
[e]發生COPD惡化而住院的受試者比例未達25%。

探討tiotropium並以活性藥物爲對照組的長期試驗
一項長期、大規模、隨機分組、雙盲、以活性藥物爲對照組且觀察期最長爲3年的試驗，比較SPIRIVA RESPIMAT和SPIRIVA HANDIHALER的療效與安全性(5,711名受試者使用SPIRIVA RESPIMAT 5微克；5,694名受試者使用SPIRIVA HANDIHALER 18微克)。主要療效及安全性評估指標爲首次出現COPD惡化的時間，以及任何原因死亡的時間；在一項子試驗中(納入1370人)，評估指標爲低谷FEV_1。
結果顯示，首次出現COPD惡化的時間在SPIRIVA RESPIMAT組相較於SPIRIVA HANDIHALER組的危險比爲0.98(95% CI爲0.93至1.03)，其差異未達統計顯著。
首次出現COPD惡化的時間的中位數，在SPIRIVA RESPIMAT組爲756天，在SPIRIVA HANDIHALER組則爲719天。
子試驗顯示SPIRIVA RESPIMAT組的低谷FEV_1與SPIRIVA HANDIHALER組相近。SPIRIVA RESPIMAT在低谷FEV_1上與SPIRIVA HANDIHALER之間的平均差異爲-0.010公升(95% CI：-0.038至0.018)。
試驗期間任何原因死亡率在SPIRIVA RESPIMAT組和SPIRIVA HANDIHALER組相近，SPIRIVA RESPIMAT相較於SPIRIVA HANDIHALER的危險比爲0.96(95% CI爲0.84至1.09)。

氣喘
治療氣喘的臨床療效及安全性
針對持續性氣喘所設計的第三期臨床試驗計畫，包括兩項爲期一年的隨機分組、雙盲、安慰劑對照試驗，共收錄907名正在併用吸入性皮質類固醇 (ICS)(每日使用≥800 μg budesonide 或等效藥物) 和長效型 β-促效劑(LABA)仍有症狀的重度持續性氣喘患者(其中 453 人使用 Spiriva Respimat)。患者在過去一年有至少一次氣喘惡化的病史。前述試驗均納入肺功能評量及嚴重惡化作爲主要評估指標。
PrimoTinA-asthma 試驗
在兩項爲期一年的試驗中(受試者在至少接受 ICS + LABA 的維持療法時，仍有氣喘症狀)，在背景治療外加上 Spiriva Respimat 時，肺功能表現優於安慰劑組、且具臨床意義的改善。
第24週時，最高和最低 FEV_1 的平均改善量分別爲 0.110 公升(95% CI：0.063至0.158公升，p<0.0001) 和 0.093公升(95% CI：0.050 至 0.137 公升，p<0.0001)。相較於安慰劑，改善肺功能的效果持續了24小時。
PrimoTinA-asthma 試驗中，相較於接受 ICS + LABA + 安慰劑 (N=454)治療組別，有症狀的氣喘患者 (N=453) 接受 ICS + LABA + tiotropium 治療後，嚴重氣喘惡化 (severe asthma exacerbation) 風險減低 21%。每年每位患者嚴重氣喘惡化風險的平均降幅爲 20%。氣喘惡化風險下降 31%，且每年每位患者氣喘惡化風險的平均降幅爲 24%(參見表 2)。

表2：接受ICS (每日使用≥800 μg budesonide 或等效藥物) + LABA 治療時仍有症狀的患者所經歷的氣喘惡化(PrimoTinA-asthma 試驗)

試驗	評估指標	於至少含ICS[a]/LABA的背景治療中加入Spiriva Respimat (N=453)	於至少含ICS[a]/LABA的背景治療中加入安慰劑 (N=454)	風險下降百分比 (95% CI)[a]	p值
兩項爲期一年的第三期試驗，合併分析	首次嚴重氣喘惡化前所經天數	282[c]	226[c]	21[b] (0, 38)	0.0343
	每人每年嚴重氣喘惡化的平均次數	0.530	0.663	20[d] (0, 36)	0.0458
	首次氣喘惡化前所經天數	315[c]	181[c]	31[b] (18, 42)	<0.0001
	每人每年氣喘惡化的平均次數	2.145	2.835	24[d] (9, 37)	0.0031

[a]每日使用 ≥800 μg 的 budesonide 或等效藥物
[b]危險比、信賴區間和 p 值，均以僅用治療作爲效果的 Cox 比例危險模型算出。風險下降百分比爲 100 (1 – 危險比)。
[c]首次事件發生前所經時間：經歷至少一件嚴重氣喘惡化事件的受試者比例達到 25%/50% 時的治療天數。
[d]發生比率由 Poisson 迴歸計算，並將藥物曝露的對數值 (以年數計) 設爲平移調整項。風險下降百分比爲100 (1 – 發生比率)。

藥物動力學性質

Tiotropium bromide爲一種非旋光活性 (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。

吸收：
年輕健康自願者吸入之後，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。Tiotropium bromide口服溶液的絕對生體可用率爲2-3%。也因此預期食物不會影響tiotropium的吸收。在吸入後5-7分鐘時可觀察到tiotropium的最高血中濃度。在穩定狀態下，COPD患者身上可達到10.5 pg/ml的tiotropium最高血中濃度，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爲1.60 pg/ml。
氣喘患者施用相同劑量後5分鐘時，可達到5.15 pg/mL的穩定態tiotropium最高血中濃度。

分佈：
此藥物與血中蛋白質的結合率爲72%，分佈體積(volume of distribution)爲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爲一酯類，可不經由酵素而切斷爲醇類N-methylscopine與dithienylglycolic acid，兩者皆不會與毒蕈鹼接受體結合。
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：
經COPD患者吸入後，tiotropium的有效半衰期爲27至45小時。
於氣喘患者中，有效半衰期爲34小時。
年輕健康自願者以靜脈注射後之總清除率爲880 ml/min。靜脈注射的tiotropium bromide主要以原型經尿液排除(74%)。COPD患者以溶液形式吸入時，有18.6%(0.93 μg)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。
於氣喘患者中，穩定狀態下給藥後24小時內，會有11.9%(0.595 μg)的劑量以原型經由尿液排除。
Tiotropium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。長期以每日一次的頻率吸入藥物後，第7天時即已達到藥物動力學上的穩定狀態，其後體內不再累積藥物。
線性/非線性：Tiotropium在治療範圍內，無論採用何種劑型，其藥物動力學均呈線性關係。

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中tiotropium的腎臟清除率較低(小於65歲之COPD患者的清除率爲347 mL/min，而大於/等於65歲之COPD患者則爲275 mL/min)。這並未導致$AUC_{0-6,ss}$或$C_{max,ss}$數值出現顯著上升。於氣喘患者中，並未發現tiotropium的暴露量隨年齡變化的現象。

腎功能不全病患：
輕度腎功能不全(CL_{CR} 50-80 ml/min)的COPD患者持續每日吸入一次tiotropium而達到穩定狀態後，$AUC_{0-6,ss}$會稍高於腎功能正常(CL_{CR} >80 ml/min)的病患(增幅爲1.8%至30%)，而$C_{max,ss}$則相近。在中度或重度腎功能不全(CL_{CR}<50 ml/min)之COPD病患，靜脈注射tiotropium bromide會使總暴露量增加爲腎功能正常之COPD患者的兩倍(AUC_{0-4h}高出82%而C_{max}高出52%)，以乾粉吸入之後的血中濃度亦有同樣情形。
在輕度腎功能受損(CL_{CR} 50-80 ml/min)的氣喘患者中，吸入tiotropium不會使暴露量相較於腎功能正常者出現有意義的上升現象。

肝功能不全病患：
肝功能不全對於tiotropium之藥物動力學應不會有影響。
Tiotropium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。

適應症

慢性阻塞性肺疾(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療及降低惡化。
適用於已接受吸入性皮質類固醇(每日劑量相當於≥800 μg budesonide)與長效β2 促進劑(agonist)而仍未控制症狀，且過去一年發生一次或以上嚴重惡化之成人支氣管氣喘患者，作爲維持性支氣管擴張劑附加治療。

用法用量

本藥須由醫師處方使用
SPIRIVA RESPIMAT推薦劑量爲每日一次，每次定時按二次噴藥，相當於tiotropium每日5微克(請參見「使用說明」使用本藥)。
治療氣喘時，須使用數個劑量SPIRIVA RESPIMAT之後才會顯現完整治療效益。

特殊族群：
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。

兒童族群：
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。
SPIRIVA RESPIMAT尚無小於18歲氣喘患者之安全性及療效資料。

使用說明

請詳閱並仔細遵守下列指示。

SPIRIVA RESPIMAT吸入器與SPIRIVA RESPIMAT藥罐

1) 插入藥罐
在第一次使用前，請務必執行步驟1至6:

1. 綠色蓋子(A)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**。放在堅固表面上將藥罐**扎實地**推入吸入器，以確保藥罐已完全裝入吸入器，如(2b)。
藥罐與吸入器兩者的邊緣不會齊平。裝入後您仍可看見藥罐下緣的銀環。

藥罐一旦插入吸入器後，不可再取出。

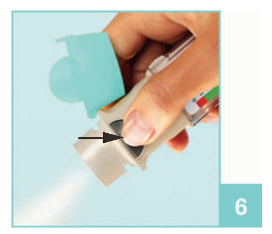
3. 裝回透明底座(G)。

請勿再將透明底座取下。

2) 初次使用SPIRIVA RESPIMAT吸入劑的準備步驟

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

5. 打開綠色蓋子(A)直到「啪嗒」地完全打開。



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)。
吸入器將可讓您噴60次(30個藥物劑量)。

如何每日使用SPIRIVA RESPIMAT吸入劑
您每天只需要使用此吸入器一次。
每一次使用吸入器時請噴兩下。

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)依標籤上之黑色箭頭方向旋轉，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(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，請先向地面噴一次。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3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tiotropium bromide、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。

特殊警語及注意事項

SPIRIVA RESPIMAT爲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，亦不得用以緩解急性症狀。若遭遇急性發作，應使用速效型β-2-促效劑(short-acting beta-2-agonist)。
治療氣喘時，SPIRIVA RESPIMAT不可作爲第一線療法或單獨療法使用。應建議氣喘患者在開始使用SPIRIVA RESPIMAT之後，仍應繼續接受吸入性皮質類固醇之抗發炎療法即使其症狀獲得改善。
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 (paradoxical bronchospasm)，若發生，應立即停用SPIRIVA RESPIMAT。
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(肌酐酸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和氣喘之藥物(包括擬交感神經支氣管擴張劑、methylxanthines、口服及吸入性類固醇、抗組織胺、化痰劑、白三烯調節劑、cromone類藥物，以及抗IgE療法)併用，並無證據顯示會發生藥物交互作用。
過去並未發現COPD患者經常併用的藥物(長效型β-促效劑、吸入性皮質類固醇，及兩者之組合)會影響tiotropium的暴露量。
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。

生育能力、懷孕與哺乳

懷孕與哺乳
目前沒有關於SPIRIVA使用於孕婦之臨床報告。臨床前試驗並未顯示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。
懷孕
關於tiotropium於孕婦中的使用經驗，目前相關資料十分有限。動物實驗並未顯示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。
作爲防範措施，建議懷孕期間應避免使用SPIRIVA RESPIMAT。
哺乳
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。
生育能力
目前沒有關於tiotropium對生育能力之影響的臨床報告。一項使用tiotropium進行的非臨床研究並未顯示本藥對生育能力有任何不良影響之跡象。

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。

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。
藥物不良反應，是由臨床試驗所得之資料及上市後藥品處方經驗中的自發性通報資料所發現。
COPD的臨床試驗資料包括7個爲期4週至1年以安慰劑爲對照組之臨床試驗，共有3,282名SPIRIVA RESPIMAT組受試者，共計2,440人次年的使用經驗。
氣喘的臨床試驗資料包括6個爲期12週至1年以安慰劑爲對照組之臨床試驗，共有1,256名tiotropium組受試者，共計705人次年的tiotropium使用經驗。

代謝與營養異常：
- 脫水

神經系統失調：
- 暈眩
- 失眠

眼睛失調：
- 青光眼
- 眼球內壓上升
- 視力模糊

心臟失調：
- 心房顫動
- 心悸
- 上心室性心搏過速
- 心搏過快

呼吸、胸腔及縱隔腔不適：
- 咳嗽
- 鼻出血
- 咽頭炎
- 發聲困難
- 支氣管痙攣
- 喉炎
- 竇炎

胃腸失調：
- 口乾，通常輕微
- 便秘
- 口咽念珠菌感染
- 吞嚥困難
- 胃食道逆流疾病
- 牙齦炎
- 舌炎
- 口腔炎
- 腸阻塞包括痲痺性腸阻塞

皮膚與皮下組織失調，免疫系統失調：
- 皮疹
- 癢
- 血管神經性水腫
- 蕁麻疹
- 皮膚感染與皮膚潰瘍
- 皮膚乾燥
- 其他過敏反應(包括立即性的反應)

肌肉骨骼與結締組織異常：
- 關節腫大

腎臟與泌尿失調：
- 尿液滯留(易發生於有潛在病因的男性)
- 排尿困難
- 尿道感染

過量

高劑量的SPIRIVA RESPIMAT可能導致抗膽鹼性徵兆及症狀發生。健康自願者每天接受tiotropium 吸入液 40微公克(μg)，持續14天後，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)病人爲對象，每日接受tiotropium吸入液10微公克(μg)爲期4 - 48週，未觀察到具統計意義之副作用。

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、體重增加率減少、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；在公鼠身上造成前列腺炎並伴隨膀胱內出現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。
以兔子及大鼠進行生殖毒性試驗發現，在使母體產生毒性的劑量下，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。一項於大鼠身上進行的一般繁殖及生育能力試驗發現：在任何試驗劑量下，均無跡象顯示藥物對接受治療之親代或其子代的生育或交配能力有任何不良影響。
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。

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!

包裝

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。

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

20140604