

## 昂舒吸入膠囊 Onbrez Breezhaler 150 µg Inhalation Powder, hard capsules

**外觀及劑型**  
Inhalation powder, hard capsules. 無色透明膠囊內含白色粉末，產品代碼“IDL 150”黑色字樣印在黑線上方，黑色的公司標識（𠃉）印在黑線下方。

**成分含量**  
每粒膠囊含有 194 微克 indacaterol maleate，相當於 150 微克 indacaterol。輸出 indacaterol maleate 劑量（離開 Onbrez Breezhaler 吸入器的口含器劑量）相當於 120 微克 indacaterol。

**賦形劑**  
每粒膠囊含有 lactose monohydrate 24.8 毫克。所有的賦形劑成分請參見「賦形劑」。

**適應症**  
慢性阻塞性肺疾之維持治療。

**用法用量**  
本藥須由醫師處方使用
**成人**  
建議劑量為一天一粒 150 微克膠囊，使用 Onbrez Breezhaler 吸入器吸入膠囊內的藥品。**特殊族群**  
老年病患、輕度和中度肝功能損害病患、及腎功能損害的病患無需調整劑量。無嚴重肝功能損害病患使用 Onbrez Breezhaler 的資料（見「臨床藥理學」）。Onbrez Breezhaler 不可用於 18 歲以下的病患。**給藥方法**  
Onbrez Breezhaler 膠囊只可使用 Onbrez Breezhaler 吸入器經由口腔吸入給藥。Onbrez Breezhaler 膠囊不可吞服。Onbrez Breezhaler 每日使用的時間應相同。若錯過一次的劑量，應在隔天相同的時間用藥。Onbrez Breezhaler 必須存放在鋁箔中，要使用時才立刻取出。Onbrez Breezhaler 吸入器的使用方法詳見本仿單最後之「病患資訊」段。應指示病患正確使用本藥品的方式。針對呼吸未改善的病患，應詢問他們是否吞服藥物而非吸入藥物。

<b>禁忌症</b> <div>對主成份、乳糖或其他賦形劑成分過敏者。</div>
<b>警語及注意事項</b> <div><b>氣喘</b><div>因為缺乏長期治療氣喘的資料，Onbrez Breezhaler 不可用來治療氣喘。使用長效型 β2 腎上腺素受體作用劑治療氣喘時，可能會增加氣喘相關嚴重不良事件的風險，包括氣喘相關死亡。</div><b>過敏</b><div>曾有報告給與 Onbrez Breezhaler 後立即發生過敏反應。若有過敏反應症狀發生時（特別是呼吸或吞嚥困難，舌頭、嘴唇或臉腫脹，蕁麻疹，皮膚紅疹），應立即停止使用 Onbrez Breezhaler，並採用替代療法。</div><b>逆理性支氣管痙攣（paradoxical bronchospasm）</b><div>和其他吸入劑的治療一樣，使用 Onbrez Breezhaler 可能導致逆理性支氣管痙攣而威脅生命。若發生逆理性支氣管痙攣時，應立即停止使用 Onbrez Breezhaler 並採取其他治療方法。</div><b>疾病惡化</b><div>Onbrez Breezhaler 並非用於氣管痙攣急性症狀發生時的治療，例如急救治療。在使用 Onbrez Breezhaler 治療期間，若慢性阻塞性肺疾的症狀惡化時，需重新評估患者的狀況及慢性阻塞性肺疾的治療方法。</div><b>全身性作用</b><div>雖然在 Onbrez Breezhaler 的建議劑量下，通常在心血管系統沒有觀察到臨床上明顯的副作用，但和其他 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑一樣，對於有心血管疾病者（冠狀動脈疾病、急性心肌梗塞、心律不整及高血壓的患者），及患有癲癇疾病或甲狀腺毒症、對 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑有不尋常反應的患者，使用時應小心。如同其他吸入性 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑，使用 Onbrez Breezhaler 不可超過建議使用的頻率或劑量。Onbrez Breezhaler 不可與其他長效 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑或其他含有長效 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑的藥品併用。</div><b>心血管作用</b><div>和其他 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑一樣，有些患者使用 indacaterol 可能產生臨床上明顯的心血管作用如脈搏增加、血壓上升和/或症狀，若有這些作用發生時，可能需要停藥。此外，曾有報告顯示 β 腎上腺素受體作用劑會產生心電圖的改變，例如 T 波變平、QT 區間延長、ST 段下降，但這些現象是否具有臨床的意義仍未知。臨床試驗中 Onbrez Breezhaler 在建議的治療劑量下，未發現臨床上明顯的 QTc 區間延長作用（見「臨床藥理學」）。</div><b>低血鉀症</b><div>有些患者使用 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑可能產生明顯的低血鉀症，可能因此引發心血管的不良反應。血清鉀離子濃度降低通常是暫時性的，無需再補充鉀離子。嚴重慢性阻塞性肺疾的患者組織缺氧和併用的藥物可能加重低血鉀的情形，血鉀過低會增加心律不整的風險（見「交互作用」章節）。</div><b>高血糖症</b><div>吸入高劑量的 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑可能使血漿的葡萄糖濃度升高。開始使用 Onbrez Breezhaler 治療時，應更嚴密監測糖尿病病患的血漿葡萄糖濃度。在臨床試驗期間，於治療劑量下，Onbrez Breezhaler 發生臨床上血糖顯著改變的頻率，一般高於安慰劑組 1-2%。Onbrez Breezhaler 並未針對血糖控制不佳的糖尿病患進行研究。</div></div>
<b>藥品不良反應</b> <div><b>安全資料摘要</b><div>Onbrez Breezhaler 的安全性經驗包括使用二至四倍建議治療劑量長達一年的資料。建議劑量下最常見的藥品不良反應為鼻咽炎、上呼吸道感染、咳嗽、頭痛和肌肉痙攣。這些大部份為輕微或中度的不良反應，且繼續治療時發生頻率會變低。</div></div>

## NOVARTIS 衛署藥輸字第 025282 號

慢性阻塞性肺疾的患者使用 Onbrez Breezhaler，在治療劑量下的藥品不良反應資料顯示，無臨床顯著的 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑刺激的全身性作用。平均心搏率的改變低於每分鐘一下，心搏過速不常發生，且其發生率和安慰劑組類似。和安慰劑組比較，沒有偵測到明顯的 QTcF 延長。發生明顯 QTcF 延長（例如男性大於 450 ms，女性大於 470 ms）的頻率和發生低血鉀的頻率與安慰劑組類似。Onbrez Breezhaler 組的血糖最大改變的平均值和安慰劑組類似。

**族群敘述**

Onbrez Breezhaler 第三期臨床試驗包括 16 個主要的研究，納入了超過 9,000 位臨床上診斷為中度至嚴重的慢性阻塞性肺疾的患者。安全性資料來自其中的 11 個治療期間至少 12 週的試驗，收集了 4,746 名使用 indacaterol 每日劑量最高達建議劑量的 4 倍，其中 2,611 名患者治療劑量為每日 150 微克，1,157 名患者治療劑量為每日 300 微克。嚴重慢性阻塞性肺疾的患者約有 41%。患者的平均年齡為 64 歲，65 歲以上的患者佔 48%，大多數 (80%) 的患者為白人。

**臨床試驗之不良反應摘要表**  
表一 所列藥品不良反應來自此匯總的慢性阻塞性肺疾安全性資料庫，並依據 MedDRA 系統的器官分類，且以 indacaterol 150 微克每日一次治療時發生頻率遞減的順序來分類，每個系統器官類別依不良反應發生的頻率排序，最常發生的反應先列出。此外，每個不良反應發生頻率的類別採用 CIOMS III 的定義如下：很常見 (≥1/10)；常見 (≥1/100 至 <1/10)；不常見 (≥1/1,000 至 <1/100)；罕見 (≥1/10,000 至 <1/1,000)；極罕見 (<1/10,000)，包括獨立個案報告。

藥品不良反應	Indacaterol 150 µg o.d. N=2,611 n (%)	Indacaterol 300 µg o.d. N=1,157 n (%)	安慰劑 N=2,012 n (%)	頻率分類
<b>感染</b>				
- 鼻咽炎	167(6.4)	165 (14.3)	169(8.4)	很常見
- 上呼吸道感染	175 (6.7)	164 (14.2)	206 (10.2)	很常見
- 鼻竇炎	52 (2.0)	37 (3.2)	42 (2.1)	常見
<b>免疫系統異常</b>				
- 過敏 <sup>1</sup>	11(0.4)	4(0.4)	7(0.4)	不常見
<b>代謝及營養異常</b>				
- 糖尿病及血糖升高*	18(0.7)	19(1.6)	18(0.9)	常見
<b>神經系統異常</b>				
- 頭痛	93(3.6)	43(3.7)	61(3.0)	常見
- 眩暈	37(1.4)	29(2.5)	40(2.0)	常見
- 感覺異常	9(0.3)	3(0.3)	3(0.2)	不常見
<b>心臟異常</b>				
- 缺血性心臟疾病*	22(0.8)	19(1.6)	8(0.4)	常見
- 心悸	13(0.5)	14(1.2)	23(1.1)	常見
- 心房顫動	12(0.5)	8(0.7)	11(0.5)	不常見
- 心搏過速	5(0.2)	7(0.6)	8(0.4)	不常見
<b>呼吸、胸部及中膈異常</b>				
- 咳嗽	129 (4.9)	56 (6.6)	104(5.2)	常見
- 口咽喉痛包括喉嚨刺激	50 (1.9)	37(3.2)	33(1.6)	常見
- 鼻炎	40 (1.5)	37 (3.2)	22 (1.1)	常見
- 逆理性支氣管痙攣	5(0.2)	8(0.7)	13(0.7)	不常見
<b>皮膚及皮下組織異常</b>				
- 搔癢/發疹	22(0.8)	17(1.5)	19(0.9)	常見
<b>肌肉骨骼及關節異常</b>				
- 肌肉痙攣	46(1.8)	40(3.5)	21(1.0)	常見
- 肌肉骨骼痛	16 (0.6)	26 (2.3)	23(1.1)	常見
- 肌肉痛	23(0.9)	8(0.7)	12(0.6)	不常見
<b>一般異常及給藥部位狀況</b>				
- 胸痛	33(1.3)	19(1.6)	24(1.2)	常見
- 週邊水腫	28 (1.1)	16 (1.4)	13(0.7)	常見

藥品不良反應是依據匯總的 COPD 安全性資料庫來選擇列出；不良反應發生頻率是依據 COPD safety population 發生相關藥品不良反應的病人百分比；頻率類別是依據 150 或 300 微克的劑量（發生頻率較高）。<sup>1</sup> 上市後經驗曾有與使用 Onbrez Breezhaler 發生過敏的報告。因這些報告是由未特定大小的族群自行通報，通常不太能確實估計發生頻率或確立與藥品的因果關係，因此，由臨床試驗資料來計算發生頻率。有。記號的名詞為標準 MedDRA 用詞。在四倍的建議劑量下，Onbrez Breezhaler 的安全性資料大致與建議劑量的資料類似，新增加的藥品不良反應為顫抖。鼻咽炎、肌肉痙攣、頭痛和周邊水腫的發生率比建議劑量下的發生率高。

**特定不良反應**

在第三期臨床試驗中，醫療照護者發現在回診期間，平均 17-20% 的患者通常在吸入藥品後 15 秒內會有偶發性的咳嗽，一般會持續 5 秒。吸入藥品後所發生的咳嗽一般是可以忍受的，且使用建議劑量治療的患者並未因此而中止試驗（咳嗽為慢性阻塞性肺疾的症狀，且整體來說，有 8.2% 的病人通報咳嗽為不良事件）。並無證據顯示吸入藥品後所發生的咳嗽和支氣管痙攣、症狀加劇、疾病惡化或療效減少有關。

**交互作用**  
**已知會延長 QTc 間隔的藥品**  
和其他的乙二型擬交感神經致效劑一樣，對於正在使用單胺氧化酶抑制剂（monoamine oxidase inhibitors）、三環抗憂鬱劑（tricyclic antidepressants）或其他已知會延長 QT 間隔的藥品治療的患者，使用 Onbrez Breezhaler 要小心，因為可能對 QT 間隔會有影響。已知會延長 QT 間隔的藥品都可能增加室性心律不整的危險（見「警語及注意事項」章節）。**擬交感神經劑**  
與其他擬交感神經作用劑併用（單獨或作為合併治療的一部份）可能引發 Onbrez Breezhaler 的副作用（見「警語及注意事項」）。**降低血鉀的藥品**  
與 methylxanthine 衍生物、類固醇、或非留鉀利尿劑等具有降低血鉀的藥品併用治療，可能使 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑發生低血鉀的副作用（參閱「警語及注意事項」章節）。

**β 腎上腺素受體阻斷劑**

β 腎上腺素受體阻斷劑可能會減弱或拮抗 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑的作用，因此，若無確切必須併用的理由，indacaterol 不可和 β 腎上腺素受體阻斷劑（包括眼藥水）併用。若必須併用時，必須小心使用，使用對心臟有選擇性的 β 腎上腺素受體阻斷劑為佳。

**藥品代謝和運輸體交互作用**

清除 indacaterol 主要的酵素 CYP3A4 和 P-glycoprotein (P-gp) 受到抑制時，Onbrez Breezhaler 治療劑量下的安全性不會受到影響。藥品交互作用試驗使用強效且對 CYP3A4 和 P-gp 酵素具專一性的抑制劑來進行研究（例如 ketoconazole、erythromycin、verapamil 和 ritonavir）。Verapamil 作為 P-gp 的原型抑制剂，會使 AUC 增加 1.4 至 2 倍，Cmax 增加 1.5 倍。Onbrez Breezhaler 和 erythromycin 併用時，AUC 會增加 1.4 至 1.6 倍，Cmax 會增加 1.2 倍。對 P-gp 和 CYP3A4 同時具有強效抑制作用的 ketoconazole 會使 AUC 和 Cmax 分別增加 2 倍和 1.4 倍。與另一個同時對 CYP3A4 和 P-gp 同時具有強效抑制作用的 ritonavir 併用治療時，AUC 會增加 1.6 至 1.8 倍，而 Cmax 未改變。總之，資料顯示 P-gp 和 CYP3A4 的活性作用會影響全身性的清除，ketoconazole 的強力雙重抑制作用顯示併用時所產生的最大抑制作用，會使 AUC 增加兩倍。根據 Onbrez Breezhaler 臨床試驗結果，使用 2 至 4 倍的最大建議治療劑量治療達 1 年，這種因藥品交互作用所增加的曝藥量並無安全性的疑慮。

Onbrez Breezhaler 與其他藥品併用未顯示產生藥品交互作用。體外試驗顯示藥品在達到臨床建議劑量下之濃度時，indacaterol 幾乎不會引起代謝交互作用。

**懷孕與哺乳**  
**懷孕**  
無懷孕的慢性阻塞性肺病患者的臨床資料。動物試驗發現與兔子骨骼變形發生率增加相關的生殖毒性（見「前臨床及安全性資料」）。對人類可能發生的危險尚未知。因為於懷孕婦女缺乏充份及良好對照設計的臨床試驗資料，僅在評估對胎兒效益大於可能的危險時，indacaterol 才可用在孕婦。

**分娩**  
如同其他的 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑，Onbrez Breezhaler 對子宮平滑肌的鬆弛作用可能抑制分娩。

**哺乳**  
Indacaterol/ 代謝物是否會分泌於人類的乳汁中仍未知，而在大鼠哺乳的乳汁中曾檢測出此成分。因為許多藥品會分泌於人類的乳汁中，和其他吸入性乙二型擬交感神經致效劑一樣，哺乳婦女若需要使用 Onbrez Breezhaler，必須考量對婦女預期的效益是否大於對嬰兒可能的危害。

**生育力**

生殖性試驗或其他動物試驗資料並未顯示造成雄性或雌性生殖方面的問題。

**過量**  
在慢性阻塞性肺疾的患者，單劑投與最大建議治療劑量的 20 倍劑量，伴隨著脈搏、收縮壓及 QTc 區間的中度增加。Indacaterol 過量時可能導致 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑的典型效果加劇，例如心悸過速、顫抖、心悸、頭痛、噁心、嘔吐、暈厥、室性心律不整、代謝性酸中毒、低血鉀和高血糖。需採取支持及症狀治療，嚴重時，病患必須住院。可考慮使用對心臟有選擇性的 β 腎上腺素受體阻斷劑，但要在醫師的監督下特別小心使用，因為 β 腎上腺素受體阻斷劑可能導致支氣管痙攣。

**臨床藥理學特性**  
**藥效動力學特性**  
藥理治療分類：長效 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑，ACT code：R03AC18  
**作用機轉**  
Indacaterol 是超長效的乙二型擬交感神經劑，可一天給藥一次。β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑的藥理作用，包括 indacaterol，至少部份是歸因於刺激細胞內的一種催化酵素 adenyl cyclase，使 adenosine triphosphate (ATP) 轉化成 cyclic-3', 5'-adenosine monophosphate (cyclic monophosphate)。增加 cyclic AMP 的濃度會使支氣管平滑肌鬆弛。體外試驗顯示 indacaterol 對 β<sub>2</sub> 腎上腺素作用的活性比 β<sub>2</sub> 腎上腺素接受體大 24 倍，比 β<sub>2</sub> 腎上腺素接受體大 20 倍。對接受體選擇性的資料和 formoterol 類似。吸入時，indacaterol 局部作用在肺部作為支氣管擴張劑。Indacaterol 在 nanomolar 濃度時，對人類 β<sub>2</sub> 腎上腺素接受體幾乎是專一的作用劑。在分離出來的人類支氣管，indacaterol 的起始作用快速且作用時間長。

雖然腎上腺素接受體在支氣管平滑肌上主要為 β<sub>2</sub> 接受體，而在人類的心臟主要為 β<sub>1</sub> 接受體，但在人類心臟 β<sub>2</sub> 腎上腺素接受體佔所有腎上腺素接受體的 10-50%。β<sub>2</sub> 腎上腺素接受體在心臟確切的功能仍未知，但因這類接受體的存在，即使具有高度選擇性的 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑也有可能對心臟產生作用。

**藥效動力學作用**  
**主要藥效動力學作用**  
臨床藥效動力學及療效試驗顯示持續給予 Onbrez Breezhaler，臨床上肺功能明顯改善的效果（測量第一秒最大呼氣量，FEV<sub>1</sub>）能持續超過 24 小時。吸入後能快速在 5 分鐘內產生起始作用，與速效 β<sub>2</sub> 腎上腺素受體作用劑 salbutamol 的起始作用相當，且在給藥後 2-4 小時達到最高血中濃度。

支氣管擴張的作用與給藥的時間（早上或晚上）無關。Onbrez Breezhaler 劑量會減少中度至嚴重慢性阻塞性肺病患者在活動或休息時的過度換氣，在使用 300 微克 14 天後，與安慰劑組比較，在持續運動及最大運動 (sub-maximal) 時，吸氣量約增加 317 毫升，對休息時的吸氣量、運動持久性及 FEV<sub>1</sub> 的增加均具有統計上的差異，且對呼吸困難亦有明顯的改善。

**次要藥物動力學作用**  
吸入型乙二型類交感神經致效劑典型副作用的發生是因全身的乙型交感神經接受體活化所致，常見的副作用包括骨骼肌顫抖和抽筋、失眠、心跳加快、血清鉀離子濃度降低和增加血漿葡萄糖濃度。

**對心臟的電生理作用**  
在一項雙盲、安慰劑及活性 (moxifloxacin) 對照設計的試驗中，於 404 名健康受試者每天重覆給與 150、300 或 600 微克的 indacaterol 達二週，以 Fridericia’s method 來校正心搏率以取得正確的 QT 間隔 (QTcF)。平均延長 QTcF 間隔的最大值 <5 ms，且與安慰劑組以 time-matched 比較，所有 90% 信賴區間的上限值在 10 ms 以下，顯示在建議的治療劑量或建議劑量的四倍下，沒有因 QT 區間延長而發生前期心律不整的疑慮。在此研究劑量範圍內，並無證據顯示濃度和 QTc 區間差異的相關性。**慢性肺阻塞性肺病患者心電圖監測**  
在一項為期 26 週的雙盲、安慰劑對照設計的第三期臨床試驗 (參閱「臨床試驗」章節)，以 24 小時連續心電圖 (Holter monitoring) 的方法在 605 位分組的慢性阻塞性肺病患者評估 Onbrez Breezhaler 對心搏率及節律的作用，Holter monitoring 在基值時測量一次，及在 26 週治療期間（第 2、12 及 26 週）進行三次測量。

比較 24 小時平均心搏率，評估每天一次 150 微克和每天一次 300 微克兩種劑量，均未顯示心搏率由基值增加，分析每小時心搏率，兩種劑量亦與安慰劑和 tiotropium 的結果類似。每日 24 小時變化的模式均維持不變，且和安慰劑組類似。心房纖維顫動發生率、心房纖維顫動發生時間和心房纖維顫動的最大心室率均和安慰劑或 tiotropium 類似。

每次回診並未發現明顯的單次、成對或連續的異常心率。因為室室性心搏與常難以用摘要性資料說明，故特別分析前期心律不整的標準。在此分析中，基值發生室室性心搏異常和基值的變化作比較，以特定參數的改變來敘述前期心律不整的反應，兩個 indacaterol 治療劑量發生前期心律不整的病患人數與安慰劑組或 tiotropium 治療組類似。

整體而言，以 indacaterol 治療的患者發生心律不整，和安慰劑或 tiotropium 治療的患者比較，無臨床方面的差異。

**對血清鉀離子和血漿葡萄糖的影響**

在一項為 26 週的雙盲、安慰劑對照設計的第三期臨床試驗中，研究血清鉀離子和血漿葡萄糖的變化（見「臨床試驗」），於第 12 週時，與安慰劑組比較給藥後 1 小時的變化，血清鉀離子的改變範圍為 0.03 至 0.05 mmol/L，血漿葡萄糖的變化範圍為 0.25 至 0.31 mmol/L。

**藥物動力學特性**  
**吸收**  
單次或重覆吸入 indacaterol 劑量後到達最高血清濃度的中位時間約 15 分鐘。Indacaterol 隨著劑量的增加 (150 微克至 600 微克)，其全身性曝藥量與劑量呈等比例增加。吸入一劑 indacaterol 後，平均絕對生體可用率為 43%-45%。全身性的曝藥量是由於肺和腸道吸收所造成的。

重覆每日一次給藥會增加 Indacaterol 的血清濃度，在 12 至 15 天會達到穩定狀態，indacaterol 的平均蓄積比例，以每日一次吸入劑量 75 微克至 600 微克之間計算，第 14 天或第 15 天的 24 小時 AUC 為第 1 天的 2.9 至 3.8 倍。

**分布**  
Indacaterol 靜脈輸注後，最終排除階段的分佈體積為 2,361 公升至 2,557 公升，顯示其分佈很廣。體外試驗的人類血清和血漿的蛋白質結合率分別為 94.1 至 95.3% 和 95.1 至 96.2%。

**生物轉換**

在人類的吸收、分佈、代謝和排泄的試驗中，口服投與放射線標定的 indacaterol 後，血清中的主要成份為 indacaterol 原型藥，約佔藥品相關 24 小時 AUC 總量的 1/3。血清中的代謝物主要是氫氧化衍生物，其次是 phenolic O-glucuronide indacaterol 和 hydroxylated indacaterol。其他的氫氧化衍生物的非鏡相立體異構物（diastereomer）、N-glucuronide indacaterol 和 C- 及 N-dealkylated 代謝物亦檢測出來。

體外試驗顯示 UGT1A1 是將 indacaterol 代謝成 phenolic O-glucuronide 的唯一 UGT 類型。在重組的 CYP1A1、CYP2D6 和 CYP3A4 培養基中發現氧化代謝物，CYP3A4 是主要負責 indacaterol hydroxylation 的主要異酵素。體外試驗亦顯示 indacaterol 是低親合性的 P-gp 受質。

**排除**

在包括尿液收集的臨床試驗中，由尿中排出未改變的 indacaterol 原型的量低於 2% 的劑量，indacaterol 的平均腎排量在 0.46 至 1.2 公升/小時之間。與血清 indacaterol 排除量 18.8 至 23.3 公升/小時比較，顯示腎排除在 indacaterol 全身性排除中扮演不重要的角色（約為全身性排除的 2-6%）。在人類吸收分佈代謝及排除的試驗中，以口服投與 indacaterol，糞便為主要的排除路徑，而非由尿液排除。Indacaterol 主要以未改變的原藥由人類糞便中排除 (54% 的劑量)，其次為 hydroxylated indacaterol 代謝物 (23% 的劑量)。完成的質量平衡有 >90% 的劑量在排泄物中發現。Indacaterol 血清濃度以多相的型式減少，平均最終半衰期在 45.5 至 126 小時之間，以重覆投與 indacaterol 後蓄積量來計算療效半衰期，在 40 至 56 小時之間，與到達穩定狀態時間約 12 至 15 天所觀察到的結果一致。

**特殊族群**

族群分析年齡、性別和體重對慢性阻塞性肺病患者吸藥後的全身性藥量的影響，顯示年齡（成人年齡高達 88 歲），性別和體重 (32-168 公斤) 對 indacaterol 藥物動力學無臨床相關的影響。在此族群中的種族次族群間未發現差異性。於黑人族群治療的經驗有限。Indacaterol 的藥物動力學以兩個不同的 UGT1A1 基因型作研究：完全功能 [(TA)<sub>n</sub> (TA)<sub>n</sub>] 基因型和低活性 [(TA)<sub>n</sub> (TA)<sub>n</sub>] 基因型 (Gilbert’s 症候群基因型)。試驗結果顯示於 [(TA)<sub>n</sub> (TA)<sub>n</sub>] 基因型中，indacaterol 在穩定狀態下的 AUC 和 C<sub>max</sub> 增加 1.2 倍，顯示 UGT1A1 基因型的改變對 indacaterol 的全身藥量改變的影響不明顯。

Indacaterol 的 C<sub>max</sub> 或 AUC 在輕度至中度肝功能損害患者未顯示相關的改變。與蛋白質的結合，輕度至中度肝功能損害患者與健康受試者對照組無差異。並未在嚴重肝功能損害的患者作研究。

因為尿液排除佔全身排除的比例很低，故未在腎功能不全的病患作研究。

**臨床研究**

Onbrez Breezhaler 第三期臨床試驗包括 16 個主要的研究，納入了超過 9,000 位臨床上診斷為中度至嚴重的慢性阻塞性肺疾的患者，患者年齡 40 歲以上，且具有每年至少 20 包菸的吸菸史。使用支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub> 預佔 <80% 及 ≥30% 的正常值及同時使用支氣管擴張劑後 FEV<sub>1</sub>/FVC 比例低於 70%。試驗中 Onbrez Breezhaler 每日給藥一次，使用劑量為 150 微克及 300 微克，顯示對肺功能的改善持續 24 小時具有臨床意義（測量第一秒最大呼氣量，FEV<sub>1</sub>），但沒有確實證據支持 300 微克的效果顯著優於 150 微克。於第 12 週的主要評估指標 (24 小時 trough FEV<sub>1</sub>) 顯示以 150 微克劑量治療的結果，較安慰劑組增加 0.13-0.18 L (p<0.001)，且較 salmeterol 50 微克每天二次治療組增加 0.06 L (p<0.001)。以 300 微克劑量治療結果，較安慰劑組增加 0.17-0.18 L (p<0.001)，且較 formoterol 12 微克每天二次治療組增加 0.1 L (p<0.001)。兩個劑量治療組均較開放性對照治療藥 tiotropium 18 微克一天一次增加 0.04-0.05 L (150 微克組，p=0.004；300 微克組，p=0.1)。Indacaterol 每天一次，在早上或晚上相同的時間給藥，很快地在 5 分鐘內就有起始作用，和 salbutamol 200 微克類似，比 salmeterol/luticasone 50/500 微克快並具有統計上的差異，給藥後 2-4 小時間，相對於穩定狀態的基值，平均最大 FEV<sub>1</sub> 改善值為 0.25-0.33 L。Onbrez Breezhaler 從第一次給藥至一整年的治療期間，均能維持 24 小時的支氣管擴張作用，且無證據顯示療效會因持續治療而遞減。

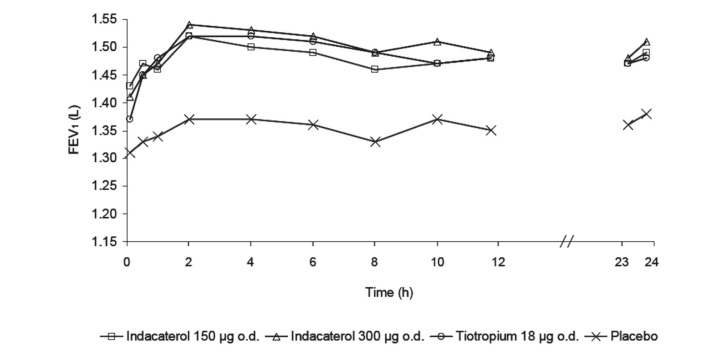
在一項為期 26 週的安慰劑及活性對照設計（開放性 tiotropium）的試驗，參加的 2,059 名患者，每天使用一次 Onbrez Breezhaler 150 微克和 300 微克時，相較於基值，在 5 分鐘平均 FEV<sub>1</sub> 的改善分別為 0.12 和 0.13 公升，使用第一劑（第一天）的平均最大值分別為 0.19 和 0.24 公升，在到達藥效動力學的穩定狀態時（第 14 天），改善的值分別為 0.23 和 0.26 公升。在主要評估目標（第 12 週）結果顯示 Onbrez Breezhaler 150 微克每日一次治療組和 300 微克每日一次治療組的 trough FEV<sub>1</sub> 均明顯高於安慰劑組（兩組均高於 0.18 公升，p<0.001）及 tiotropium 治療組（分別高於 0.05 公升，p=0.004；和 0.04 公升，p=0.1）。

此試驗中，於次分組病患在整個白天 (12 小時) 測量 12 小時連續呼氣量，於第一天的 12 小時連續 FEV<sub>1</sub> 值及第二天的 trough FEV<sub>1</sub> 值如圖 1 所示，第 182 和 183 天的結果如圖

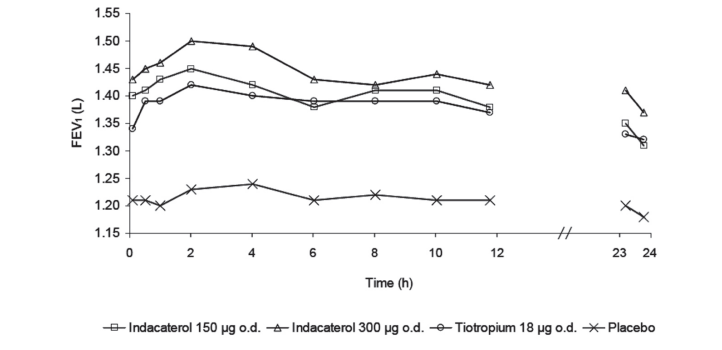


2。給予第一劑後肺功能改善持續 24 小時，在 26 週的治療仍能維持，且無證據顯示耐藥性。

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



**圖 2** 第 182 天 12 小時後的 FEV<sub>1</sub> 連續最小平方平均值及第 183 天的 trough FEV<sub>1</sub> (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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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）。

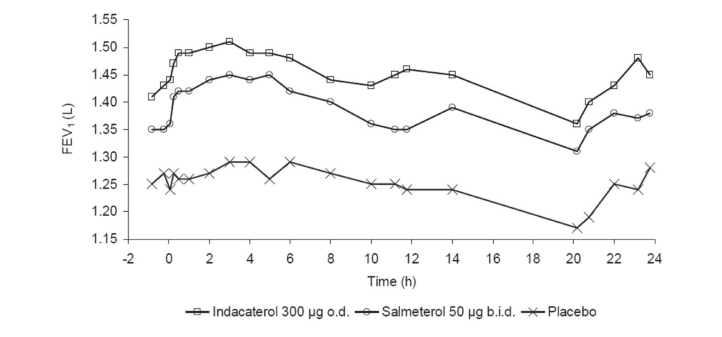
於一項安慰劑對照試驗中，於 416 名患者以 150 微克每日一次治療 12 週的結果，和相同劑量治療 26 週的試驗結果類似。相對於基值，每日一次的治療在第一天後的平均 FEV<sub>1</sub> 最大改善值為 0.23 公升。於第 12 週試驗終點評估主要療效時，以 Onbrez Breezhaler 150 微克每日一次治療結果，trough FEV<sub>1</sub> 明顯高於安慰劑組 (0.13 公升，p<0.001)。

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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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。

**圖 3** 治療 14 天後的 24 小時 FEV<sub>1</sub> (公升) 最小平方平均值 (Modified ITT 族群)



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 微克的劑量的病人都明顯較安慰劑組長 (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 β<sub>2</sub> 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/m<sup>2</sup> 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 微克的 68 倍劑量時 (以 mg/m<sup>2</sup> 計算)，雌鼠的良性卵巢肌瘤及卵巢平滑肌增生的發生率增加。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 CB6F1/7grasH2 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/m<sup>2</sup> 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；printing ink, black [Shellac (E904); Iron oxide black (E172, C.I. 77499); N-butyl alcohol; Water purified; Propylene glycol (E1520); Ethanol, anhydrous; Isopropyl alcohol; Ammonia solution, concentrated]。

### 不相容性

無

### 有效期限

保存期限：標示於膠囊外盒及鋁箔。

### 儲存

30°C 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

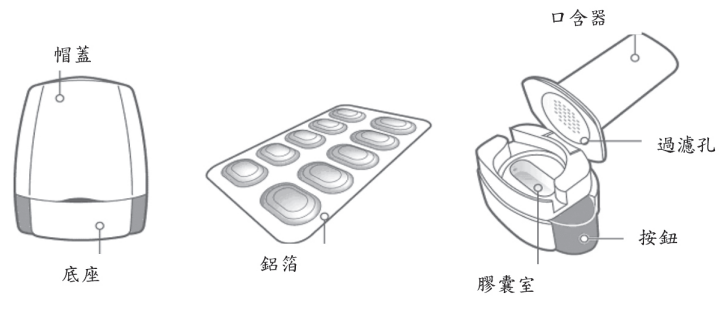
每次新的處方均須附加一個 Onbrez Breezhaler 吸入器。吸入器使用 30 天後應丟棄。

### 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：



Onbrez Breezhaler 吸入器

鋁箔片

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。

### 如何使用吸入器

<b>1</b>	拔開帽蓋
<b>2</b>	打開吸入器：
<b>3</b>	握住吸入器的底座，以傾斜掰開口含器的方式，將吸入器打開。
<b>4</b>	準備膠囊
<b>5</b>	使用前再用乾燥的手立即將膠囊從鋁箔片中取出。
<b>6</b>	裝入膠囊：
<b>7</b>	將膠囊放入膠囊室中。不可直接將膠囊放進口含器中。
<b>8</b>	蓋上吸入器：
<b>9</b>	將吸入器蓋好。聽到‘咯’一聲表示已完全蓋好。
<b>10</b>	刺破膠囊：
<b>11</b>	直立握住吸入器。將兩邊按鈕同時壓住，刺破膠囊。聽到‘咯’一聲表示膠囊被刺破。
<b>12</b>	按鈕只可壓一次。
<b>13</b>	完全放開按鈕

<b>8</b>	吐氣：
<b>9</b>	口含器放入嘴巴前，將氣完全吐出。不可對著口含器吐氣。
<b>10</b>	吸藥：
<b>11</b>	將藥品深深吸入氣管中： <ul style="list-style-type: none"><li>如圖所示，握住吸入器，兩邊按鈕的方向在左右兩側（不是上下方向），不要壓到按鈕。</li> <li>將口含器放入口中，緊閉雙唇含住口含器。</li> <li>快速但穩定吸氣，儘可能深深吸氣。</li></ul>
<b>12</b>	注意： <p>在您使用吸入器吸藥時，膠囊會在膠囊室中旋轉，您會聽見呼呼的聲音。在藥品進入您肺臟時，您會感覺有甜味。</p> <p>如果沒有聽見呼呼的聲音： <ul style="list-style-type: none"><li>可能是膠囊卡在膠囊室中，若發生這種情況時： <ul style="list-style-type: none"><li>打開吸入器並小心輕拍底座來使膠囊鬆動。不可以壓兩邊的按鈕。</li> <li>重覆步驟 8 和 9，再次吸藥。</li></ul></li></ul></p>
<b>13</b>	閉氣： <p>吸入藥品後：</p> <ul style="list-style-type: none"><li>吸入器由口中移出後，持續閉氣至少 5 至 10 秒，或在無不適的情況下，能閉氣多久就閉氣多久。</li> <li>然後呼氣。</li> <li>打開吸入器檢視膠囊中是否仍有粉末殘留。若膠囊中仍有粉末：</li> <li>關上吸入器。</li> <li>重覆步驟 8、9、10 和 11 的步驟。</li></ul> <p>大多數的人在吸 1 或 2 次時就能把膠囊的粉吸完。更多資訊</p> <p>偶而有些人在吸藥後會咳嗽，如果您有咳嗽，請勿擔心，只要膠囊的粉末有吸完，就會吸進足夠的劑量。</p>

<b>12</b>	藥品吸完後：
<b>13</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>打開口含器，將吸入器傾斜倒出空膠囊並丟棄。</li> <li>關上吸入器並蓋上帽蓋。</li></ul> <p>不可將膠囊存放在 Onbrez Breezhaler 吸入器中。</p>

<b>12</b>	每天記錄追蹤：
<b>13</b>	在外盒的內面有每日劑量追蹤記錄表，可以在今日的格子上記號，幫助提醒您何時該使用下一個劑量。

<b>12</b>	請切記：
<b>13</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>不可吞服 Onbrez Breezhaler 膠囊。</li> <li>僅可使用包裝中的 Onbrez Breezhaler 吸入器。</li> <li>Onbrez Breezhaler 膠囊應存放在鋁箔片中，只有在使用前才立即取出。</li> <li>請勿將 Onbrez Breezhaler 膠囊直接放入 Onbrez Breezhaler 吸入器的口含器中。</li> <li>請勿按壓刺破膠囊的按鈕超過一次以上。</li> <li>請勿對 Onbrez Breezhaler 吸入器的口含器吹氣。</li> <li>請先放開刺破膠囊的按鈕再開始吸藥。</li> <li>請勿用水沖洗 Onbrez Breezhaler 吸入器。吸入器要保持乾燥，清潔方法請參閱「如何清潔吸入器」。</li> <li>請勿將 Onbrez Breezhaler 吸入器拆開。</li> <li>使用新的 Onbrez Breezhaler 藥品包裝時，請用包裝中所附新的吸入器。</li> <li>請勿將膠囊存放在 Onbrez Breezhaler 吸入器中。</li> <li>請將 Onbrez Breezhaler 吸入器和 Onbrez Breezhaler 膠囊存放在乾燥的地方。</li></ul>

<b>12</b>	更多資訊
<b>13</b>	<p>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。</p> <p><b>如何清潔吸入器</b></p> <p>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。</p>
<b>14</b>	製造廠：Novartis Pharma Stein AG
<b>15</b>	廠 址：Schaffhauserstrasse CH-4332 Stein, Switzerland
<b>16</b>	分裝及包裝廠：Novartis Farmaceutica S.A.
<b>17</b>	廠 址：Ronda Santa Maria 158, 08210 Barbera del Valles, Barcelona, Spain
<b>18</b>	國外許可證持有者：Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland
<b>19</b>	藥 商：台灣諾華股份有限公司
<b>20</b>	地 址：臺北市仁愛路 2 段 99 號 11 樓

Information issued: IPL 30-Sep-2013
TWI-240117