

必肺暢氣化噴霧劑 160/7.2/5.0 微克

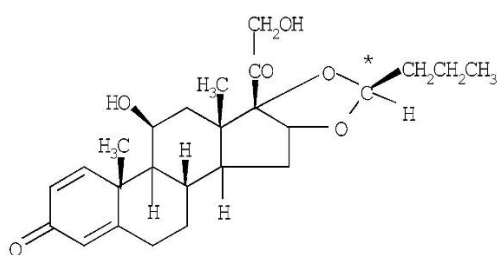
BREZTRI AEROSPHERE 160/7.2/5.0 micrograms

衛部藥輸字第 028183 號 本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

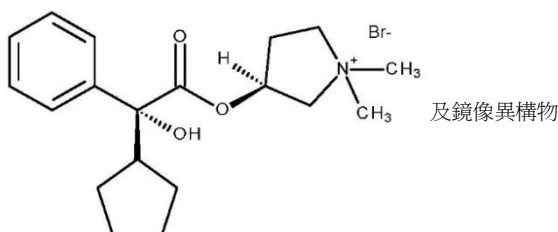
BREZTRI AEROSPHERE (budesonide、glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate) 吸入氣霧是一種加壓定量噴霧吸入器，其中含有微粉化 budesonide [一種吸入性類固醇 (ICS)]、微粉化 glycopyrronium (一種抗膽鹼藥物)、微粉化 formoterol fumarate dihydrate [一種吸入性長效 β_2 腎上腺素作用劑 (LABA)]，經口腔吸入使用。

Budesonide 是一種皮質類固醇，化學名稱如下：(RS)-11 β , 16 α , 17,21-Tetrahydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal with butyraldehyde。Budesonide 為白色至灰白色粉末，幾乎不溶於水，分子式為 $C_{25}H_{34}O_6$ ，分子量 430.54。結構式如下：



Budesonide 含有九個手性中心，且是兩個表異構物 (22R 和 22S) 的混合物。

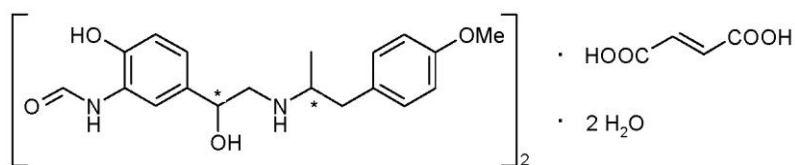
Glycopyrronium bromide (glycopyrrolate) 是一種四級銨鹽，化學名稱如下：(RS)-[3-(SR)-Hydroxy-1,1-dimethylpyrrolidinium bromide] α -cyclopentylmandelate。Glycopyrronium bromide 是易溶於水的粉末，分子式為 $C_{19}H_{28}BrNO_3$ ，分子量 398.33 g/mol。結構式如下：



Glycopyrronium bromide 含有兩個手性中心，是 R,S 和 S,R 非鏡像異構物的 1:1 消旋混合物。活性部分 glycopyrronium 是 glycopyrrolate 的帶正電離子。

Formoterol fumarate dihydrate 化學名稱為 *N*-[2-Hydroxy-5-[(1RS)-1-hydroxy-2-[[[(1RS)-2-(4-methoxyphenyl)-1-

methylethyl]-amino] ethyl]phenyl] formamide, (E)-2-butenedioate dihydrate。Formoterol fumarate dihydrate 是略溶於水的粉末，分子式為 $(C_{19}H_{24}N_2O_4)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 2H_2O$ ，分子量 840.91 g/mol。結構式如下：



Formoterol fumarate dihydrate 含有兩個手性中心，由單一鏡像異構物對 (R,R 和 S,S 外消旋體) 組成。

1.1 有效成分及含量

氯化噴霧劑：一種加壓定量吸入劑，每次吸入可合併給予 budesonide 160 mcg、glycopyrronium 7.2 mcg 和 formoterol fumarate dihydrate 5.0 mcg。

裝填後，每次啟動吸入器可從閥門定量釋出 170 mcg budesonide、9.6 mcg glycopyrrolate (相當於 7.7 mcg glycopyrronium) 和 5.3 mcg formoterol fumarate dihydrate，遞送劑量為 160 mcg budesonide、9.0 mcg glycopyrrolate (相當於 7.2 mcg glycopyrronium) 和 5.0 mcg formoterol fumarate dihydrate (相當於 4.8 mcg formoterol fumarate)。遞送到肺部的實際藥量可能取決於病人因素，例如啟動吸入器和經由給藥系統吸氣之間的協調。BREZTRI AEROSPHERE 也含有多孔粒子，與藥物晶體形成共懸浮粒子。多孔粒子由磷脂、1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DSPC) 和氯化鈣組成，多孔粒子和 HFA 134a 是配方中的賦形劑。

1.2 賦形劑

1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine

Calcium chloride dihydrate

HFA-134a

1.3 劑型

口腔氯化噴霧劑

1.4 藥品外觀

BREZTRI AEROSPHERE 是以氫氟烷烴 (HFA 134a) 為推進劑的加壓定量吸入器，含有 120 次吸入劑量。藥罐附有劑量顯示器、黃色塑膠材質啟動器、白色吸嘴和灰色防塵蓋。

2. 適應症

適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效 β_2 作用劑合併治療、或長效 β_2 作用劑與長效蕁毒鹼受體拮抗劑合併治療，而仍控制不佳的中至重度慢性阻塞性肺病 (COPD) 病人的維持治療。

使用限制：

BREZTRI AEROSPHERE 並未核准用於緩解急性支氣管痙攣或治療氣喘 [參見第 5.1 節]。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

BREZTRI AEROSPHERE 的建議劑量為 budesonide 320 mcg、glycopyrronium 14.4 mcg (= glycopyrrolate 18 mcg) 和 formoterol fumarate dihydrate 10.0 mcg (= formoterol fumarate 9.6 mcg) (以 BREZTRI AEROSPHERE [budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 160 mcg/7.2 mcg/5 mcg] 每次吸入 2 下的方式使用)，每日早上及晚上各一次，經口吸入。請勿超過每日兩次，每次吸入兩下。

吸入後，請以水漱口並吐掉。

3.2 調製方式

第一次使用前請先裝填 BREZTRI AEROSPHERE。請務必裝填好 BREZTRI AEROSPHERE，以確保每次啟動時含有適當的藥物劑量。裝填 BREZTRI AEROSPHERE 時，請遠離臉部，朝空中按壓 4 次，每次按壓前應充分搖勻。

如果超過 7 天未使用吸入器、吸入器曾掉落，或在每週一次的沖洗清潔後，請再度裝填吸入劑，遠離臉部，朝空中按壓 2 次，每次按壓前應充分搖勻。

劑量計數器

BREZTRI AEROSPHERE 附有劑量顯示器（又稱劑數指示器 puff indicator），會顯示剩餘的可吸入（噴霧, doses）次數。劑量顯示器有一個指針會在每次啟動後移動。當可吸入次數即將用完時，指針會位在黃色區域 [參見第 14 節病人使用須知圖示]。BREZTRI AEROSPHERE 劑量顯示器之指針位於紅色區域 [參見第 14 節病人使用須知圖示] 0 時，即應丟棄。

4. 禁忌

BREZTRI AEROSPHERE 禁用於對 budesonide、glycopyrronium、formoterol fumarate dihydrate 或任何賦形劑過敏的病人 [參見第 1 及 4 節]。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

嚴重氣喘相關事件 – 住院、插管、死亡

尚未確立 BREZTRI AEROSPHERE 用於氣喘病人的安全性及療效。BREZTRI AEROSPHERE 未核准用於治療氣喘。

使用長效 β_2 交感神經刺激劑 (LABA) 單一療法治療氣喘 [未使用吸入性類固醇 (ICS)]，與氣喘相關死亡風險增加有關。對照臨床試驗的現有資料也顯示，使用 LABA 單一療法會增加兒童和青少年病人的氣喘相關住院風險。這些結果視為 LABA 單一療法的同類藥品效應。大型臨床試驗的資料顯示，以固定劑量複合劑合併使用 LABA 和 ICS 時，相較於單獨使用 ICS，嚴重氣喘相關事件 (住院、插管、死亡) 的風險並未顯著增加。

現有資料顯示 COPD 病人使用 LABA 的死亡風險並未增加。

疾病惡化和急性發作

COPD 急性惡化的病人不可開始使用 BREZTRI AEROSPHERE，這種狀況可能有致命的危險。BREZTRI AEROSPHERE 用於 COPD 急性惡化的病人未曾經過研究，BREZTRI AEROSPHERE 不適合用於這類情況。

BREZTRI AEROSPHERE 不可用於緩解急性症狀，亦即，作為救援療法治療支氣管痙攣急性發作。BREZTRI AEROSPHERE 用於急性症狀緩解未曾經過研究，不可基於此目的使用額外的劑量。急性症狀應使用吸入性短效 β_2 作用劑治療。

開始使用 BREZTRI AEROSPHERE 治療時，應指示病人停止規律 (例如每天 4 次) 使用吸入性短效 β_2 作用劑，這類藥物應僅用於緩解急性呼吸症狀。醫師開立 BREZTRI AEROSPHERE 處方時，也應同時處方吸入性短效 β_2 作用劑，並指示病人應如何使用。吸入性 β_2 作用劑用量增加是疾病惡化的訊號，需要立即就醫。

COPD 可能在幾小時內急性惡化，或在數天以上期間慢慢惡化。如果 BREZTRI AEROSPHERE 無法繼續控制症狀，或病人的吸入性短效 β_2 作用劑療效降低，或病人需要比平常更頻繁吸入短效 β_2 作用劑，這些可能是疾病惡化的表徵。在此情況下，應立即重新評估病人和 COPD 治療方案。BREZTRI AEROSPHERE 的每日劑量不可增加至超過建議劑量。

避免過度使用 BREZTRI AEROSPHERE，且避免與其他長效 β_2 作用劑合併使用。

正如其他含有 β_2 腎上腺素成分的吸入性藥物，BREZTRI AEROSPHERE 的使用頻率和劑量不應超過建議的用法用量，也不可併用其他含有 LABA 的藥物，因為可能導致用藥過量。曾有報告顯示，吸入性擬交感神經藥物使用過量，可導致臨床上顯著的心血管效應及死亡事件。使用 BREZTRI AEROSPHERE 的病人，不可因為任何理由使用另一種含 LABA 的藥物 (如 salmeterol、formoterol fumarate、arformoterol tartrate、

indacaterol) [參見第 7 節]。

口咽念珠菌感染

BREZTRI AEROSPHERE 含有吸入性類固醇 budesonide。接受含 budesonide 經口吸入藥物治療的受試者，曾發生口腔和咽喉的白色念珠菌 (*Candida albicans*) 局部感染。這類感染應以適當的局部或全身性 (即口服) 抗黴菌療法治療，同時持續 BREZTRI AEROSPHERE 治療。其他情況下，可能需要中斷 BREZTRI AEROSPHERE 治療。告知病人，使用 BREZTRI AEROSPHERE 後應以水漱口並吐掉，有助於降低口咽念珠菌感染的風險。

肺炎

以吸入方式使用皮質類固醇，曾有下列呼吸道感染的案例報告，包括肺炎。由於肺炎的臨床表現與 COPD 急性惡化的症狀經常有所重疊，醫師對於 COPD 病人應特別注意是否發生肺炎。

在一項 52 週的 COPD 受試者試驗中 (n = 8,529)，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg (n = 2144) 組的確診肺炎發生率為 4.2%，budesonide、glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate [BGF MDI 160 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg] (n = 2124) 組為 3.5%，GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg (n = 2125) 組為 2.3%，BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg (n = 2136) 組為 4.5%。

發生致命肺炎的受試者，在 BGF MDI 160 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 組有 2 人，GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg 組為 3 人，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 組則未發生致命肺炎。

在一項 24 週的 COPD 受試者試驗中 (n = 1,896)，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg (n = 639) 組的確診肺炎發生率為 1.9%，glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate [GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg] (n = 625) 組為 1.6%，budesonide 和 formoterol fumarate dihydrate [BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg] (n = 320) 組為 1.9%。該試驗中沒有致命肺炎的案例。

免疫抑制及感染風險

使用抑制免疫系統藥物的病人，比健康人更容易發生感染。例如使用皮質類固醇的易感兒童或成人，感染水痘和麻疹的病程比較嚴重，甚至可能致命。這類兒童或成人如果未曾感染這些疾病或適當接種，應特別謹慎避免這類用藥。目前尚不清楚皮質類固醇的使用劑量、途徑和持續時間，對於瀰漫性感染的風險有何影響。基礎疾病及/或先前的皮質類固醇治療對這項風險的影響也未知。如果病人暴露於水痘，可能適合以水痘帶狀疱疹免疫球蛋白 (VZIG) 預防治療。如果暴露於麻疹，可能適合以合併肌肉注射免疫球蛋白 (IG) 預防治療。

(分別參見 VZIG 和 IG 仿單的完整處方資訊)。如果發生水痘，可考慮使用抗病毒藥物治療。

患有活動性或非活動性呼吸道結核菌感染，未治療的全身性真菌、細菌、病毒或寄生蟲感染，或眼部單純疱疹的病人，使用吸入性類固醇應謹慎。

病人從全身性皮質類固醇轉換治療

下視丘-垂體-腎上腺 (HPA) 功能抑制及腎上腺功能不全

從全身性皮質類固醇轉換至 ICS 治療的病人，需特別謹慎，因為 ICS 的全身暴露量較低，在轉換期間和之後，曾發生腎上腺功能不全而導致死亡的案例。停用全身性皮質類固醇後，需要幾個月的時間才能恢復下視丘-垂體-腎上腺 (HPA) 功能。

先前接受 prednisone 每天 20 mg 以上 (或等效劑量) 的病人，可能最容易受影響，尤其是在全身性皮質類固醇幾乎完全停用之後。在這段 HPA 抑制期間，病人若有創傷、手術或感染 (尤其是胃腸炎)，或其他與電解質嚴重流失有關的病症，可能出現腎上腺功能不全的表徵和症狀。雖然 BREZTRI AEROSPHERE 可在這段期間控制 COPD 症狀，但在建議劑量下提供的糖皮質素全身暴露量低於正常生理濃度，礦物性皮質素的活性也不足以因應這些緊急情況。

應指示停用全身性皮質類固醇的病人，在承受壓力或 COPD 嚴重急性發作時，立即恢復口服皮質類固醇 (大劑量)，並諮詢專業醫護人員的進一步指示。也應指示這些病人隨身攜帶警示卡，註明他們在承受壓力或 COPD 嚴重急性惡化時，可能需要補充全身性皮質類固醇。

需要口服皮質類固醇的病人，轉換至 BREZTRI AEROSPHERE 後，應緩慢逐漸停用全身性皮質類固醇。在 BREZTRI AEROSPHERE 治療期間，可每週將 prednisone 每日劑量減少 2.5 mg，以達到 prednisone 減量。停用口服皮質類固醇期間，應謹慎監測肺功能 (1 秒用力呼氣量 [FEV₁] 或晨間尖峰呼氣流速 [PEF])、 β 作用劑使用量和 COPD 症狀。此外，應觀察病人是否出現腎上腺功能不全的表徵和症狀，例如倦怠、疲憊乏力、無力、噁心和嘔吐、低血壓。

先前受到全身性皮質類固醇抑制的過敏病症再次出現

病人從全身性皮質類固醇轉換至 BREZTRI AEROSPHERE 治療後，先前因全身性皮質類固醇而受抑制的過敏病症 (如鼻炎、結膜炎、濕疹、關節炎、嗜酸性白血球病症) 可能再次出現。

皮質類固醇戒斷症狀

停用口服皮質類固醇期間，有些病人即使呼吸功能能夠維持甚至改善，仍可能出現全身性皮質類固醇戒斷症狀 (如關節及/或肌肉疼痛、疲倦、憂鬱)。

腎上腺皮質機能亢進及腎上腺抑制

吸入性 budesonide 經吸收後會進入血液循環，可在全身產生作用。使用 BREZTRI AEROSPHERE 中的 budesonide 治療劑量，並未觀察到 budesonide 對 HPA 軸產生作用。不過超出建議劑量或併用強效細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4) 抑制劑，可能導致 HPA 功能障礙 [參見第 5 及 7 節]。

由於 ICS 可能顯著全身吸收，應謹慎觀察接受 BREZTRI AEROSPHERE 治療的病人，是否出現全身性皮質類固醇作用的證據。應謹慎觀察手術後或承受壓力期間的病人，是否出現腎上腺反應不足的證據。

對全身性皮質類固醇敏感的少數病人，可能出現這類作用，例如腎上腺皮質機能亢進和腎上腺抑制 (包括腎上腺危象)。如果發生這類作用，應視需要開始適當治療。

與強效細胞色素 P450 3A4 抑制劑的藥物交互作用

若考慮合併使用 BREZTRI AEROSPHERE 與長期 ketoconazole 和其他已知的強效 CYP3A4 抑制劑 (如 ritonavir、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、saquinavir、telithromycin) 應謹慎，因為可能發生與 budesonide 全身暴露量增加相關的不良作用 [參見第 7 及 11 節]。

逆理性支氣管痙攣

如同其他吸入性治療，BREZTRI AEROSPHERE 可能引起逆理性支氣管痙攣，有可能危及生命。使用 BREZTRI AEROSPHERE 後如果發生逆理性支氣管痙攣，應立即以吸入性短效支氣管擴張劑治療；並立即停用 BREZTRI AEROSPHERE，改用替代療法。

過敏反應，包括急性過敏

曾有案例報告指出在使用 BREZTRI AEROSPHERE 的主成分 budesonide、glycopyrronium 或 formoterol fumarate dihydrate 後，立即出現過敏反應。如果出現過敏反應的徵象，尤其是血管性水腫 (包括呼吸或吞嚥困難，舌頭、嘴唇和臉部腫脹)、蕁麻疹或皮疹，應立即停用 BREZTRI AEROSPHERE 並考慮其他替代治療 [參見第 4 節]。

對心血管的影響

Formoterol fumarate 與其他 β_2 作用劑相同，可能對一些病人產生臨床上顯著的心血管效應，例如脈搏速

率、收縮壓或舒張壓的測量值升高，以及心律不整，例如室上性心搏過速和期外收縮 [參見第 10.2 節]。

如果發生這類作用，可能需要停用 BREZTRI AEROSPHERE。另外，曾有案例報告指出 β 作用劑會引起心電圖變化，例如 T 波扁平化、QTc 間期延長、ST 節段下降，不過這些發現的臨床意義不明。因此，BREZTRI AEROSPHERE 用於心血管疾病的病人應謹慎，尤其是冠狀動脈機能不全、心律不整和高血壓病人。

骨質密度降低

長期使用含 ICS 的藥物，曾觀察到骨質密度 (BMD) 降低。BMD 小幅改變對於骨折等長期後果的臨床意義不明。有骨質降低重大危險因子的病人，例如長期臥床、骨質疏鬆家族病史、已停經、吸菸、老年、營養不良，或長期使用降低骨質的藥物 (如癲癇藥物、口服皮質類固醇)，應進行監測並以既有的標準照護治療。由於 COPD 病人往往帶有多項 BMD 降低的危險因子，因此建議在開始 BREZTRI AEROSPHERE 之前評估 BMD，之後也應定期評估。如果發現 BMD 顯著降低，而認為 BREZTRI AEROSPHERE 對病人的 COPD 治療仍有醫療價值，應強烈考慮使用治療或預防骨質疏鬆的療法。

在一項 24 週試驗及 28 週安全性延伸試驗中，使用 BREZTRI AEROSPHERE 320/14.4/10.0 mcg 和 GFF MDI 14.4/10.0 mcg，針對 COPD 受試者子群體評估對 BMD 評估指標的作用。在基準點和第 52 週，使用雙能量 X 光吸收儀 (DEXA) 進行 BMD 評估，BREZTRI AEROSPHERE 320/14.4/10.0 mcg 組 BMD 自基準點的平均百分比變化為 -0.1%，GFF MDI 14.4/10.0 mcg 組為 0.4% [參見第 12 節]。

青光眼及白內障，狹角性青光眼惡化

COPD 病人長期使用 ICS 或吸入性抗膽鹼藥物，曾有發生青光眼、眼內壓升高和白內障的案例報告。BREZTRI AEROSPHERE 用於狹角性青光眼病人應謹慎。處方醫師和病人都應注意是否出現急性狹角性青光眼的表徵和症狀 (例如眼睛疼痛不適、視力模糊、虹暈幻視 [visual halos]、有色影像伴隨結膜充血造成眼睛發紅、角膜水腫)。應指示病人，如果出現以上表徵或症狀，需立即就醫。發生眼睛症狀或長期使用 BREZTRI AEROSPHERE 的病人，可考慮轉診至眼科醫師。

在一項為期 52 週，評估 BREZTRI AEROSPHERE 320/14.4/10.0 mcg、GFF MDI 14.4/10.0 mcg 和 BFF MDI 320/10.0 mcg 用於 COPD 受試者的試驗中，各組間的白內障發生率介於 0.7% 到 1.0%。

尿液滯留惡化

如同所有含抗膽鹼藥物的治療，BREZTRI AEROSPHERE 用於尿液滯留病人也應謹慎。處方醫師和病人都應注意是否出現攝護腺肥大或膀胱頸阻塞的表徵和症狀 (例如排尿困難、排尿疼痛)，尤其是攝護腺肥大或膀胱頸阻塞的病人。應指示病人，如果出現以上表徵或症狀，需立即就醫。

同時存在的病況

BREZTRI AEROSPHERE 與所有含擬交感神經胺的藥物相同，應謹慎用於有痙攣性疾病 (convulsive disorders) 或甲狀腺毒症的病人，以及對擬交感神經胺異常敏感的病人。以靜脈注射使用相關的 β_2 腎上腺素受體作用劑 albuterol，曾發生原有糖尿病惡化及酮酸中毒的案例報告。

低血鉀及高血糖

β 腎上腺素作用劑藥物可能使一些病人發生顯著的低血鉀，或許是由於細胞內分流所致，可能導致心血管的不良效應。血鉀降低通常是暫時性，不需要補充鉀。 β_2 作用劑治療可能使一些病人發生暫時性的高血糖。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

BREZTRI AEROSPHERE 或其中個別成分 glycopyrronium 或 formoterol fumarate dihydrate 用於懷孕女性，未曾進行過適當嚴謹的對照試驗，無法得知藥物相關風險；不過，另一項成分 budesonide 已有試驗資料。

在動物生殖試驗中，budesonide 分別以 0.3 倍和 0.75 倍人類最大建議每日吸入劑量 (MRHDID) 皮下注射於大鼠和兔子，發現會造成結構性異常、胎兒死亡及胎兒體重減輕，但大鼠以吸入方式接受 4 倍 MRHDID 以內劑量時，並未觀察到這些作用。在懷孕女性的試驗中，懷孕期間單獨使用吸入性 budesonide 並未增加異常的風險。口服皮質類固醇的經驗顯示，鼠類相較於人類，較容易因為皮質類固醇暴露而發生致畸胎作用。

Formoterol fumarate 經口途徑單獨用於大鼠和兔子，分別在 1,500 和 61,000 倍 MRHDID 劑量下造成結構異常。Formoterol fumarate 用於大鼠時，在 110 倍 MRHDID 劑量下也會導致胎兒死亡、出生時和哺乳期間幼崽死亡數增加，和幼崽體重減輕。這些不良作用通常發生在經口施用高倍數 MRHDID 的 formoterol fumarate 而造成高的全身性藥品暴露量時。大鼠接受 350 倍 MRHDID 以內的吸入劑量，並未觀察到結構異常、胎兒死亡或影響發育。

Glycopyrronium 經皮下途徑單獨用於大鼠和兔子，分別在大約 2,700 和 5,400 倍 MRHDID 暴露量下，並未造成結構異常或影響胎兒存活。Glycopyrronium 在高達 2,700 倍 MRHDID 暴露量下，並未影響大鼠幼崽的身體、功能和行為發育。

特定族群發生重大先天缺陷和流產的估計背景風險未知。在美國一般族群，臨床確認的懷孕中，重大先天缺陷和流產的估計背景風險分別為 2-4% 和 15-20%。

臨床考量

分娩或生產：BREZTRI AEROSPHERE 對早產和足月產的作用，未曾進行過周延的人體對照試驗。由於 β 作用劑可能干擾子宮收縮，因此在分娩期間使用 BREZTRI AEROSPHERE，應僅限於效益明顯超過風險的病人。

試驗資料

人體試驗資料

在懷孕女性的試驗中，懷孕期間使用吸入性 budesonide 並未增加異常的風險。一項大型前瞻性族群流行病學研究使用瑞典三項大型登錄資料庫（即瑞典醫療出生登錄資料庫、先天性畸形登錄資料庫、兒童心臟學登錄資料庫），分析了 1995-1997 年大約 99% 的懷孕資料，結果顯示懷孕初期使用吸入性 budesonide 並未增加先天性畸形的風險。研究中針對懷孕初期使用吸入性 budesonide 治療氣喘的母親（通常在最後一次月經後 10-12 週，多數重大器官畸形發生的時期）產下的嬰兒共 2014 名，研究先天性畸形的情況，結果顯示先天性畸形發生率與一般族群相近（分別為 3.8% 和 3.5%）。此外，暴露於吸入性 budesonide 後，出生時發生唇顏裂的嬰兒人數，與一般族群的預期人數相近（分別為 4 名和 3.3 名）。

第二項研究利用相同的資料，將人數增加到母親暴露於吸入性 budesonide 的 2,534 名嬰兒。研究中母親在懷孕初期暴露於吸入性 budesonide 的嬰兒，先天性畸形的發生率與同一時期的全部新生兒相同（3.6%）。

動物試驗資料

Budesonide

在生育力和生殖試驗中，雄性大鼠自交配前 9 週，雌性自交配前 2 週，經皮下給藥並持續到整個交配期。雌性持續給藥直到子代離乳為止。Budesonide 在 0.3 倍 MRHDID 劑量下（依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 20 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上劑量），造成子代產前存活率和出生、哺乳期間的存活率降低，且母體的體重增幅減少。在 0.08 倍 MRHDID 劑量下（依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 5 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量）並未觀察到此類作用。

在一項懷孕兔子的胚胎胎兒發育試驗中，孕期第 6 至 18 天器官形成期間給藥，顯示 budesonide 在 0.75 倍 MRHDID 劑量下（依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 25 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量），造成胎兒流失、胎兒體重減輕和骨骼異常。在一項懷孕大鼠的胚胎胎兒發育試驗中，孕期第 6-15 天器官形成期間給藥，顯示 budesonide 在大約 8 倍 MRHDID 劑量下（依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 500 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量），造成相似的胎兒不良作用。在另一項懷孕大鼠的胚胎胎兒發育試驗中，4 倍 MRHDID 以內的劑量下（依 mcg/m^2 估算，母體吸入最多 250 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量），並未觀察到結構異常或胚胎死亡作用。

在一項大鼠孕期前後及產後發育的試驗中，孕期第 15 天到產後第 21 天給藥，對生產並無影響，但影響子代的生長發育。在 0.3 倍 MRHDID 和更高劑量下（依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 20 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上劑量），造成子代存活率降低，且存活子代出生時及哺乳期間的平均體重減輕。發生這些結果時，也觀察到母體毒性。

Formoterol Fumarate

在生育力和生殖試驗中，雄性大鼠自交配前至少 9 週，雌性自交配前 2 週，經口給藥並持續到整個交配期。雌性持續給藥直到孕期第 19 天或子代離乳為止，雄性給藥最多 25 週。大鼠經口使用 1500 倍 MRHDID 劑量 (依 mcg/m^2 估算，母體口服 3000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上劑量)，觀察到胎兒發生臍疝。大鼠經口使用 8000 倍 MRHDID 劑量 (依 mcg/m^2 估算，母體口服 15,000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上劑量)，觀察到胎兒發生短頸。在 8000 倍 MRHDID 劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體口服 15,000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量)，懷孕延長。懷孕期間在約 1500 倍 MRHDID 和更高劑量下 (依 mcg/m^2 估算，口服 3000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上劑量)，發生胎兒和幼崽死亡。

在另一項懷孕大鼠的胚胎胎兒發育試驗中，孕期第 6 至 15 天器官形成期間給藥，在 350 倍 MRHDID 以內的劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體吸入最多 690 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量)，並未觀察到結構異常、胚胎死亡作用或發育作用。

在一項懷孕兔子的胚胎胎兒發育試驗中，孕期第 6 至 18 天器官形成期間給藥，在 61,000 倍 MRHDID 劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體口服 60,000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量)，觀察到胎兒發生肝臟包膜下囊腫。在 3500 倍 MRHDID 以內的劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體口服最多 3500 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量)，並未觀察到致畸胎作用。

在一項懷孕大鼠的產前和產後發育試驗中，雌鼠自孕期第 6 天 (著床完成) 到哺乳期間接受 formoterol 口服劑量 0、210、840、3400 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 。在 110 倍 MRHDID 和更高劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體口服 210 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上劑量)，發現出生至產後 26 天的幼崽存活率降低，不過沒有劑量反應關係的證據。對於大鼠幼崽的身體、功能和行為發育，並沒有治療相關作用。

Glycopyrrolate

在一項懷孕大鼠的胚胎胎兒發育試驗中，孕期第 6 至 17 天器官形成期間給藥，glycopyrrolate 在最高測試劑量 2700 倍 MRHDID 劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 10,000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量)，並未造成結構異常或影響胎兒存活；不過在出現母體毒性時，胎兒體重略微減輕。在 270 倍 MRHDID 以內的劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射最多 1000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量)，胎兒體重不受影響。在 270 倍 MRHDID 和更高劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 1000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上劑量)，觀察到母體毒性。

在一項懷孕兔子的胚胎胎兒發育試驗中，孕期第 6 至 18 天器官形成期間給藥，glycopyrrolate 在最高測試劑量 5400 倍 MRHDID 劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 10,000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量)，並未造成結構異常或影響胎兒存活；不過在出現母體毒性時，胎兒體重略微減輕。在 540 倍 MRHDID 以內的劑量下 (依 mcg/m^2 計算，母體皮下注射最多 1000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量)，胎兒體重不受影響。在 540 倍 MRHDID 和更高劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 1000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 以上劑量)，觀察到母體毒性。

在一項懷孕大鼠的產前和產後發育試驗中，雌鼠自孕期第 6 天到哺乳期間接受 glycopyrrolate，劑量為 100、1000 和 10,000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 。在 2700 倍 MRHDID 劑量下 (依 mcg/m^2 估算，母體皮下注射 10,000 $\text{mcg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量)，幼崽自出生到哺乳期的體重增幅略微減少；不過離乳後的幼崽體重增幅未受影響。在

2700 倍 MRHDID 以內的劑量下 (依 mcg/m² 估算，母體皮下注射最多 10,000 mcg/kg/day 劑量)，對幼崽的身體、功能和行為發育並無治療相關作用。在 270 倍 MRHDID 和更高劑量下 (依 mcg/m² 估算，母體皮下注射 1000 mcg/kg/day 以上劑量)，孕期第 6 至 18 天觀察到母體毒性。

6.2 哺乳

風險摘要

關於 BREZTRI AEROSPHERE、budesonide、glycopyrrolate 或 formoterol fumarate 對哺乳幼兒或乳汁生成的作用，目前並無資料。Budesonide 與其他 ICS 相同，會進入人類乳汁 [參見試驗資料]。關於 glycopyrronium 或 formoterol fumarate dihydrate 是否會進入人類乳汁，目前並無資料。未給藥的大鼠幼崽從暴藥的母鼠吸乳後，曾在血漿中檢測出 Formoterol fumarate 和 glycopyrrolate [參見試驗資料]。應綜合考量哺乳對於嬰兒發育和健康的效益、母親的 BREZTRI AEROSPHERE 臨床需求，以及 BREZTRI AEROSPHERE 或母親的疾病是否會對哺乳嬰兒造成不良作用。

試驗資料

人體試驗資料

經由乾粉吸入器使用 budesonide 的人類資料顯示，嬰兒透過乳汁而暴露的 budesonide 每日口服總劑量，約為母親吸入劑量的 0.3% 至 1%。對於 BREZTRI AEROSPHERE，嬰兒透過乳汁而暴露的 budesonide 佔母體劑量百分比，預期應相近。

對於 formoterol 或 glycopyrrolate，目前並無人類資料。

動物試驗資料

在大鼠的生育力和生殖試驗中，產後第 15 天測量幼崽的 formoterol 血漿濃度 [參見第 6.1 節]。估計在 15 mg/kg 最高劑量下，哺乳後幼崽從母體接受的最大血漿濃度估計為母體的 4.4% (幼崽 0.24 nmol/L，母體 5.5 nmol/L)。

在大鼠的生殖/發育毒性試驗中，產後第 4 天測量 glycopyrronium 的血漿濃度。幼崽的最大濃度是母體劑量 10 mg/kg/day 的 6% (給藥後 0.5 小時母體濃度 1610 ng/mL，對應至給藥後 1 小時幼崽血漿濃度 96 ng/mL)。

6.4 小兒

BREZTRI AEROSPHERE 未核准用於兒童，尚未確立 BREZTRI AEROSPHERE 用於兒科病人的安全性及療效。

6.5 老年人

依據現有資料，老年病人使用 BREZTRI AEROSPHERE 無需調整劑量，但不能排除某些老年人可能敏感性較

高。

在試驗 1 和試驗 2 中，分別有 1100 名和 343 名 65 歲以上受試者每日兩次使用 BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg。在這兩項試驗中，年長受試者和較年輕受試者之間，並未觀察到安全性或療效的整體差異。

6.6 肝功能不全

未曾進行過 BREZTRI AEROSPHERE 用於肝功能不全病人的正式藥物動力學研究。不過由於 budesonide 和 formoterol fumarate 主要經由肝臟代謝排除，肝功能不全可能導致 budesonide 和 formoterol fumarate 在血漿中累積，因此應密切監測重度肝功能不全的病人。

6.7 腎功能不全

未曾進行過 BREZTRI AEROSPHERE 用於腎功能不全病人的正式藥物動力學研究。對於重度腎功能不全（肌酸酐清除率 ≤ 30 mL/min/1.73 m²）或需要透析的末期腎病病人，僅限在預期效益超過可能的風險時，才可使用 BREZTRI AEROSPHERE [參見第 11 節]。

7. 交互作用

BREZTRI AEROSPHERE 未曾進行過正式的藥物交互作用研究。

細胞色素 P450 3A4 抑制劑

皮質類固醇（包括 BREZTRI AEROSPHERE 的成分之一 budesonide）主要經由細胞色素 P450 同功酶 3A4 (CYP3A4) 代謝。口服強效 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole 後，會提高口服 budesonide 的平均血漿濃度。併用 CYP3A4 抑制劑可能抑制 budesonide 的代謝，而增加其全身暴露量。若考慮合併使用 BREZTRI AEROSPHERE 與長期使用 ketoconazole 和其他已知的強效 CYP3A4 抑制劑（如 ritonavir、atazanavir、clarithromycin、indinavir、itraconazole、nefazodone、nelfinavir、saquinavir、telithromycin）時應謹慎 [參見第 5 節]。

腎上腺素藥物

不論經由任何途徑給予額外的腎上腺素藥物，應謹慎使用，因為可能加強 formoterol (BREZTRI AEROSPHERE 的成分之一) 的交感神經作用 [參見第 5 節]。

黃嘌呤衍生物、類固醇或利尿劑

合併使用黃嘌呤衍生物、類固醇或利尿劑治療，可能加強 β_2 腎上腺素受體作用劑（如 formoterol，BREZTRI AEROSPHERE 的成分之一）的低血鉀效果。

非保鉀利尿劑

對於非保鉀利尿劑（如環利尿劑或 thiazide 類利尿劑）造成的低血鉀及/或心電圖變化， β_2 作用劑可能使之急劇惡化，尤其是 β_2 作用劑超過建議劑量的時候。

單胺氧化酶抑制劑、三環抗憂鬱劑、QTc 延長藥物

如同其他 β_2 作用劑，接受單胺氧化酶抑制劑、三環抗憂鬱劑或其他已知可延長 QTc 間期的藥物治療的病人，使用 BREZTRI AEROSPHERE 應特別謹慎，因為這些藥物可能加強腎上腺素作用劑對心血管系統的作用。已知可延長 QTc 間期的藥物，可能增加心室性心律不整的風險。

β 腎上腺素受體阻斷劑

β 腎上腺素受體拮抗劑（ β 阻斷劑）和 BREZTRI AEROSPHERE 同時使用時，可能干擾彼此的作用。 β 阻斷劑不僅阻斷 β_2 作用劑的治療作用，也可能使 COPD 病人發生嚴重的支氣管痙攣。因此，COPD 病人通常不應使用 β 阻斷劑治療。但在特定情況下，例如心肌梗塞後的預防措施，COPD 病人除了使用 β 阻斷劑之外，可能沒有其他可接受的替代方案，此時可考慮使用具有心臟選擇性的 β 阻斷劑，但仍應謹慎使用。

抗膽鹼藥物

併用抗膽鹼藥物可能發生交互作用，產生加乘效應，因此應避免併用 BREZTRI AEROSPHERE 和其他抗膽鹼藥物，以免增加抗膽鹼藥物的不良反應 [參見第 5 及 8.1 節]。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列不良反應的詳細說明請參見仿單其他章節[參見 5.1 節]。

嚴重氣喘相關事件 – 住院、插管、死亡

白色念珠菌感染

COPD 的肺炎風險增加
 免疫抑制及感染風險
 腎上腺皮質機能亢進及腎上腺抑制
 逆理性支氣管痙攣
 過敏反應，包括急性過敏
 對心血管的影響
 骨質密度降低
 狹角性青光眼惡化及白內障
 尿液滯留惡化

8.2 臨床試驗經驗

由於每一項臨床試驗的進行條件差異極大，因此一種藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，不能直接與另一種藥物在臨床試驗中的發生率相比較，也未必能反映實際醫療中的發生率。

BREZTRI AEROSPHERE 的安全性是基於一項 52 週急性發作試驗 (試驗 1)，和一項 24 週肺功能試驗加上 28 週安全性延伸試驗，長達 52 週治療 (試驗 2) 的安全性資料。在試驗 1 和試驗 2 中，總計 2783 名受試者接受至少 1 劑 BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg [參見第 12 節]。

在試驗 1 和試驗 2 中，受試者接受下列一種治療：BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg、glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate [GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg]，或是 budesonide 和 formoterol fumarate dihydrate [BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg]。兩種治療皆為每日兩次給藥。

在 52 週、隨機分配、雙盲臨床試驗中 (試驗 1)，總計 2144 名 COPD 受試者接受至少 1 劑 BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg (全部治療組平均年齡 64.7 歲，84.9% 為白種人，59.7% 為男性) [參見第 12 節]。

試驗 2 為 24 週、隨機分配、雙盲臨床試驗，加上 28 週長期安全性延伸試驗，長達 52 週的治療，總計 639 名受試者接受至少 1 劑 BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg (全部治療組平均年齡 65.2 歲，50.1% 為白種人，71.2% 為男性) [參見第 12 節]。

表 1 說明 52 週試驗中 (試驗 1)，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg、GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg 或 BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg 治療組受試者的不良反應發生率。

表 1：發生率 ≥ 2% 且 BREZTRI AEROSPHERE 組高於 GFF MDI 和/或 BFF MDI 組的不良反應 (試驗 1)

不良反應	BREZTRI AEROSPHERE ¹ 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg N=2144 (%)	GFF MDI ¹ 14.4 mcg/10.0 mcg N=2125 (%)	BFF MDI ¹ 320 mcg/10.0 mcg N=2136 (%)
上呼吸道感染	123 (5.7)	102 (4.8)	115 (5.4)
肺炎	98 (4.6)	61 (2.9)	107 (5.0)

背痛	67 (3.1)	55 (2.6)	64 (3.0)
口腔念珠菌感染	65 (3.0)	24 (1.1)	57 (2.7)
流行性感冒	63 (2.9)	42 (2.0)	61 (2.9)
肌肉痙攣	60 (2.8)	19 (0.9)	53 (2.5)
尿道感染	58 (2.7)	60 (2.8)	41 (1.9)
咳嗽	58 (2.7)	50 (2.4)	51 (2.4)
鼻竇炎	56 (2.6)	47 (2.2)	55 (2.6)
腹瀉	44 (2.1)	37 (1.7)	38 (1.8)

¹ BREZTRI AEROSPHERE = budesonide/ glycopyrronium /formoterol fumarate dihydrate 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg ; GFF MDI = glycopyrronium /formoterol fumarate dihydrate 14.4 mcg/10.0 mcg ; BFF MDI = budesonide/formoterol fumarate dihydrate 320 mcg/10.0 mcg ; 所有治療皆為每日兩次給藥。

在試驗 2 的 24 週資料中，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10 mcg (n=639) 治療組受試者發生率 ≥ 2% 的不良反應，包括發聲障礙 (3.3%) 和肌肉痙攣 (3.3%)。

其他不良反應

與 BREZTRI AEROSPHERE 的一種或多種成分有關的其他不良反應，包括：高血糖、焦慮、失眠、頭痛、心悸、噁心、過敏、憂鬱、躁動、焦躁、神經質、震顫、頭暈、心絞痛、心搏過速、心律不整 (如，心房顫動、室上性心搏過速和期外收縮)、咽喉刺激、支氣管痙攣、口乾、瘀青、尿液滯留、胸痛、全身性皮質類固醇作用的表徵或症狀 (如腎上腺功能降低) 以及異常行為。

9. 過量

未曾發生 BREZTRI AEROSPHERE 用藥過量的報告。BREZTRI AEROSPHERE 含有 budesonide、glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate；因此，以下說明的個別成分用藥過量相關風險，也適用於 BREZTRI AEROSPHERE。用藥過量的治療包括停用 BREZTRI AEROSPHERE，並採取適當的症狀治療及/或支持性療法。可考慮審慎使用具有心臟選擇性的 β 受體阻斷劑，但應注意這類藥物可能引發支氣管痙攣。建議對用藥過量的病例進行心臟監測。

Budesonide

如果長期使用過高劑量，可能發生全身性皮質類固醇作用，例如腎上腺皮質機能亢進 [參見第 5 節]。

Glycopyrronium

高劑量的 glycopyrronium (BREZTRI AEROSPHERE 的成分之一)，可能引發抗膽鹼表徵和症狀，例如噁心、嘔吐、頭暈、頭重腳輕、視力模糊、眼內壓升高 (造成疼痛、視力障礙或眼睛發紅)、便秘或排尿困難。

Formoterol Fumarate Dihydrate

Formoterol fumarate dihydrate 用藥過量可能加劇 β_2 作用劑的典型效應，包括：癲癇發作、心絞痛、高血壓、低血壓、心搏過速、心房和心室頻脈心律不整、緊張、頭痛、震顫、心悸、肌肉痙攣、噁心、頭暈、睡眠障礙、代謝性酸中毒、高血糖、低鉀血。如同所有的擬交感神經藥物，formoterol fumarate dihydrate 用藥過量可能與心跳驟停甚至死亡有關。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

BREZTRI AEROSPHERE

BREZTRI AEROSPHERE 含有 budesonide、glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate。以下說明的個別成分作用機轉，適用於 BREZTRI AEROSPHERE。這些藥物屬於三種不同類別（合成皮質類固醇、抗膽鹼藥物，和長效選擇性 β_2 腎上腺素受體作用劑），對於 COPD 的臨床生理學和發炎指標具有不同的作用。

Budesonide

Budesonide 是一種抗發炎皮質類固醇，具有強效糖皮質素活性和微弱的礦物性皮質素活性。在標準體外和動物試驗中，budesonide 相較於皮質醇，對糖皮質素受體的親和力約高出 200 倍，局部抗發炎效力高出 1000 倍（大鼠巴豆油耳水腫測定分析）。在全身活性方面，budesonide 在大鼠胸腺退化測定分析中，皮下注射施用的效力比皮質醇高出 40 倍，且較口服施用的效力高出 25 倍。

在糖皮質素受體親和力研究中，budesonide 的 22R 表異構物活性為 22S 表異構物的兩倍。體外研究顯示，兩種形式的 budesonide 不會相互轉換。

發炎是 COPD 致病機轉中的重要部分，皮質類固醇對於多種參與過敏和非過敏介導發炎的細胞類型（如肥大細胞、嗜酸性白血球、嗜中性白血球、巨噬細胞、淋巴細胞）和介導分子（如組織胺、類花生酸、白三烯素、細胞激素），具有廣泛的抑制活性。皮質類固醇的這些抗發炎作用，可能有助於其療效。

Glycopyrronium

Glycopyrronium 是一種長效抗蕁毒鹼劑，通常又稱為抗膽鹼藥物，對於膽鹼受體亞型 M1 至 M5 的親和力相近。在呼吸道中產生的藥理作用，是透過抑制平滑肌的 M3 受體，促使支氣管擴張。源自人類和動物的受體和離體器官的研究顯示，其拮抗作用具有競爭性及可逆性。臨床前的體外及體內研究顯示，對於甲基膽鹼及乙醯膽鹼所誘發的支氣管收縮作用，其抑制作用具有劑量依賴性，可持續 12 小時以上。這些發現的臨床相關性不明。吸入 glycopyrronium 後產生的支氣管擴張作用，主要為部位專一性的作用。

Formoterol Fumarate

Formoterol fumarate 是一種作用迅速的長效選擇性 β_2 腎上腺素作用劑 (β_2 作用劑)。吸入的 formoterol fumarate 在肺內發揮局部作用，達到支氣管擴張效果。體外研究顯示，formoterol 對 β_2 受體的作用劑活性，比在 β_1 受體高出 200 倍以上。Formoterol 對 β_2 超越 β_1 腎上腺素受體的體外結合選擇性，高於 albuterol (5 倍)，而 salmeterol 對 β_2 的選擇性比率又高於 formoterol (3 倍)。

雖然 β_2 受體是支氣管平滑肌中的主要腎上腺素受體，而 β_1 受體是心臟中的主要受體，但人類心臟中也有 β_2 受體，佔所有腎上腺素受體的 10% 至 50%。這些受體的確切功能尚未確立，但提高了即使是高度選擇性的 β_2 作用劑也有心臟效應的可能性。

β_2 腎上腺素受體作用劑 (包括 formoterol fumarate) 的藥理作用，至少有一部分可歸因於對細胞內腺苷酸環化酶的刺激作用，此酵素可催化腺苷三磷酸轉化成 3',5'環單磷酸腺苷 (環 AMP) 的作用。環 AMP 濃度升高可使支氣管平滑肌鬆弛，並抑制立即性過敏反應媒介物從細胞中釋出 (尤其是肥大細胞)。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學

BREZTRI AEROSPHERE 未曾進行全面 QT 研究，因為已知 budesonide 不會影響 QT 間期。不過，在一項雙盲、單劑、安慰劑和有效藥物對照交叉治療試驗中，針對 69 名健康受試者評估了 glycopyrronium/formoterol fumarate 造成 QTc 間期延長的可能性。吸入 2 次 glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 7.2/5.0 mcg 和 glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 57.6/20.0 mcg，基準點校正後 QTcI 相較於安慰劑的最大平均差異 (90% 信賴區間上限)，分別為 3.1 (4.7) ms 和 7.6 (9.2) ms，同時排除了具臨床意義的 10 ms 閾值。試驗中也觀察到劑量相關的心跳速率升高現象。吸入 2 次 glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 7.2/5.0 mcg 和 glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 57.6/20.0 mcg，給藥 10 分鐘內的基準點校正後心跳速率，相較於安慰劑的最大平均差異 (90% 信賴區間上限) 分別為 3.3 (4.9) beats/min 和 7.6 (9.5) beats/min。

慢性阻塞性肺病

在一項 52 週試驗中 (試驗 1)，第 16 週使用 24 小時動態心電圖監測，評估 BREZTRI AEROSPHERE 對於 COPD 受試者心律的影響。

試驗 1 的動態心電圖監測族群，包括 180 名使用 BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 的受試者，160 名使用 glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate [GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg] 的受試者，183 名使用 budesonide/formoterol fumarate dihydrate [BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg] 的受試者，結果未發現任何具臨床意義的心律影響。

對 HPA 軸的影響

在基準點和第 24 週時，對 COPD 受試者進行 24 小時血清皮質醇測量，評估 BREZTRI AEROSPHERE 對 HPA 軸的影響。BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 和 GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg 的幾何平

均比 (第 24 週/基準點), 分別為 0.86 (變異係數 [CV]=39%) 和 0.94 (CV=36.6%)。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

BREZTRI AEROSPHERE 未曾進行過致癌性、致突變性或生育力損害的研究; 不過 budesonide、glycopyrrolate 和 formoterol fumarate 的個別研究說明如下。

Budesonide

對大鼠及小鼠進行過長期口服試驗, 評估 budesonide 的致癌可能性。

在一項 2 年的 Sprague-Dawley 大鼠試驗中, 口服 budesonide 50 mcg/kg 劑量 (依 mcg/m² 估算約相當於 MRHDID), 造成雄性大鼠的神經膠質瘤發生率統計顯著增加。雄性和雌性大鼠分別經口使用 25 和 50 mcg/kg 以內劑量 (依 mcg/m² 估算約相當於 MRHDID), 並未觀察到致腫瘤作用。在另外兩項雄性 Fischer 和 Sprague-Dawley 大鼠的 2 年試驗中, 口服使用 budesonide 50 mcg/kg 劑量 (依 mcg/m² 估算約相當於 MRHDID), 並未造成神經膠質瘤。不過在雄性 Sprague-Dawley 大鼠中, 口服使用 budesonide 50 mcg/kg 劑量 (依 mcg/m² 估算約相當於 MRHDID), 造成雄性大鼠的肝細胞腫瘤發生率統計顯著增加。這兩項試驗中的對照皮質類固醇 (prednisolone 和 triamcinolone acetonide) 顯示相近的結果。

在一項 91 週的小鼠致癌性試驗中, 口服 budesonide 200 mcg/kg 以內劑量 (依 mcg/m² 估算約為 2 倍 MRHDID), 腫瘤發生率並未出現治療相關的增加。

Budesonide 在 Ames 沙門氏菌/微粒體培養皿試驗、小鼠微核試驗、小鼠淋巴瘤試驗、人類淋巴細胞染色體異常試驗、果蠅性聯隱性致命試驗、大鼠肝細胞培養 DNA 修復分析中, 皆沒有致突變性或產生誘裂作用。

大鼠皮下注射 80 mcg/kg 以內劑量 (依 mcg/m² 估算約等於 MRHDID), 並未影響生育力和生殖表現。不過, 皮下注射 20 mcg/kg 以上劑量 (依 mcg/m² 估算為 0.3 倍 MRHDID), 造成產前存活率和出生、哺乳期間的存活率降低, 且母體的體重增幅減少。在 5 mcg/kg 劑量下 (依 mcg/m² 估算為 0.08 倍 MRHDID), 並未觀察到此類作用。

Glycopyrrolate

以小鼠吸入給藥及大鼠口服給藥進行過長期試驗, 評估 glycopyrrolate 的致癌可能性。

在一項 24 個月的小鼠吸入致癌性試驗中, 雄性或雌性小鼠分別使用 glycopyrrolate 750 mcg/kg/day 和 335 mcg/kg/day 以內劑量 (依 mcg/m² 估算分別約為 glycopyrrolate 的 95 倍和 45 倍 MRHDID), 並無證據顯示產生致腫瘤作用。

在一項 24 個月的大鼠致癌性試驗中, 雄性或雌性大鼠以餵食管灌餵 glycopyrrolate 高達 40,000 mcg/kg/day 劑量 (依 mcg/m² 估算約為 glycopyrrolate 的 11,000 倍 MRHDID), 並無證據顯示產生致腫瘤作用。

Glycopyrrolate 在 Ames 沙門氏菌/微粒體培養試驗、TK6 細胞中體外哺乳類細胞微核測定分析或大鼠體內微核測定分析中，都沒有致突變性或產生誘裂作用。

雄性和雌性大鼠皮下注射 glycopyrrolate 10,000 µg/kg/day 以內劑量 (依 mcg/m² 估算約為 2700 倍 MRHDID)，並未影響生育力和生殖表現指數。

Formoterol Fumarate

對小鼠以口服方式、大鼠以吸入方式進行過長期試驗，評估 formoterol fumarate 的致癌可能性。

在一項 24 個月的 CD-1 小鼠致癌性試驗中，口服 formoterol fumarate 100 mcg/kg 以上劑量 (依 mcg/m² 估算約為 25 倍 MRHDID)，造成子宮肌瘤發生率隨劑量增加。

在一項 24 個月的 Sprague-Dawley 大鼠致癌性試驗中，當吸入劑量為 130 mcg/kg (依 mcg/m² 估算，約為 65 倍 MRHDID)，發現卵巢繫膜平滑肌瘤和子宮平滑肌瘤的發生率升高。當劑量為 22 mcg/kg (依 mcg/m² 估算，約為 10 倍 MRHDID) 則未見腫瘤出現。

其他 β 作用劑藥物也會使雌性啮齒類動物生殖道平滑肌肌瘤的發生率出現相似的升高。這些發現與人類使用的相關性不明。

Formoterol fumarate 在 Ames 沙門氏菌/微粒體培養皿試驗、小鼠淋巴瘤試驗、人類淋巴細胞染色體異常試驗、大鼠微核試驗中，皆沒有致突變性或產生誘裂作用。

雄性大鼠口服 15,000 mcg/kg 劑量 (依 AUC 估算約為 2600 倍 MRHDID)，生育力及/或生殖表現降低。在 3,000 mcg/kg 劑量下 (依 mcg/m² 估算約為 1500 倍 MRHDID) 並未觀察到此類作用。在另一項試驗中，雄性大鼠口服 15,000 mg/kg 劑量 (依 mg/m² 估算約為 8000 倍 MRHDID)，出現睪丸小管萎縮、睪丸內有精子碎片及附睪精子減少。雌性大鼠在 15,000 mg/kg 以內劑量下 (依 AUC 估算約為 1400 倍 MRHDID)，未發現生育力受影響。

11. 藥物動力學特性

已證實 budesonide (80 至 320 mcg)、glycopyrrolate (18 至 144 mcg) 和 formoterol fumarate (2.4 至 38.4 mcg) 具有線性藥物動力學。Glycopyrrolate 和 formoterol fumarate 的藥物動力學資訊，分別來自其活性部分 glycopyrronium 和 formoterol。根據執行於健康受試者 (單次給藥) 和 COPD 受試者 (重複給藥) 的試驗結果顯示，BREZTRI AEROSPHERE 成分中 budesonide、glycopyrronium 和 formoterol 的藥物動力學，與以 budesonide/formoterol 或 glycopyrrolate/formoterol 形式給藥的 budesonide、glycopyrronium 和 formoterol 之藥物動力學相近。

BREZTRI AEROSPHERE 個別成分的藥物動力學說明如下。

吸收

Budesonide : COPD 受試者吸入 BREZTRI AEROSPHERE 後，在 20 至 40 分鐘內達到 C_{max}。藉由群體藥物動

力學分析，在 BREZTRI AEROSPHERE 重複給藥後，估計約 1 天可達到穩定狀態，且 AUC_{0-12} 約為第一劑的 1.3 倍。

Glycopyrrolate : COPD 受試者吸入 BREZTRI AEROSPHERE 後，在 2 至 6 分鐘內達到 C_{max} 。藉由群體藥物動力學分析，在 BREZTRI AEROSPHERE 重複給藥後，估計約 3 天可達到穩定狀態，且 AUC_{0-12} 約為第一劑後的 1.8 倍。

Formoterol Fumarate : COPD 受試者吸入 BREZTRI AEROSPHERE 後，在 20 至 60 分鐘內達到 C_{max} 。藉由群體藥物動力學分析，在 BREZTRI AEROSPHERE 重複給藥後，估計約 2 天可達到穩定狀態，且 AUC_{0-12} 約為第一劑後的 1.4 倍。

分佈

Budesonide : 經由群體藥物動力學分析，估計 COPD 受試者在穩定狀態下的 budesonide 擬似分佈體積約為 1200 L。在 1-100 nmol/L 濃度範圍內，budesonide 的平均血漿蛋白結合率為 86 至 87%。

Glycopyrrolate : 經由群體藥物動力學分析，估計 COPD 受試者在穩定狀態下的 glycopyrronium 擬似分佈體積約為 5500 L。在 2-500 nmol/L 濃度範圍內，glycopyrronium 的血漿蛋白結合率介於 43% 至 54%。

Formoterol Fumarate : 經由群體動力學分析，估計 COPD 受試者在穩定狀態下的 formoterol 擬似分佈體積約為 2400 L。在 10-500 nmol/L 濃度範圍內，formoterol 的血漿蛋白結合率介於 46% 至 58%。

排除

Budesonide : Budesonide 以代謝物形式經由尿液和糞便排除，尿液中僅檢測出少量可忽略的原型 budesonide。經由群體藥物動力學分析，推算 COPD 受試者的 budesonide 有效半衰期約為 5 小時。

Glycopyrrolate : 靜脈注射 0.2 mg 放射性標記的 glycopyrronium 後，在 48 小時內有 85% 的劑量從尿液中回收，也有一些放射性物質可從膽汁中回收。經由族群藥物動力學分析，推算 COPD 受試者的 glycopyrronium 有效半衰期約為 15 小時。

Formoterol Fumarate : 使用六名健康受試者同時經由口服和靜脈注射途徑給予放射性標記 formoterol，以研究 formoterol 的排泄。在該研究中，62% 的藥物相關放射性 formoterol 排泄到尿液中，24% 從糞便排除。經由群體藥物動力學分析，推算 COPD 受試者的 formoterol 有效半衰期約為 10 小時。

代謝

Budesonide : 體外人類肝臟均質液研究證實，budesonide 可被迅速且廣泛地代謝。經由 CYP3A4 催化與生物轉換所形成的兩種主要代謝物已被分離與測定出，分別為 16 α -hydroxyprednisolone 和 6 β -hydroxybudesonide，這兩種代謝物的皮質類固醇活性都不到原型藥的 1%。此外，並未檢測出體外和體內代謝模式有任何定性上的差異，人類肺臟和血清檢體中有觀察到少量可忽略的去活性代謝物質。

Glycopyrrolate : 依據已發表文獻和一項體外人類肝細胞研究資訊，代謝途徑僅為 glycopyrronium 整體排除途徑的次要角色，且 CYP2D6 是涉及 glycopyrronium 代謝的主要酵素。

Formoterol Fumarate : Formoterol 的主要代謝途徑是直接葡萄糖醛酸化與 O-去甲基化，而後與無活性代謝物結合；次要代謝途徑包括去甲醯基化 (deformylation) 和與硫酸鹽結合。CYP2D6 和 CYP2C 已確認是負責 O-去甲基化的主要酵素。

特定族群

群體藥物動力學分析並未發現任何證據顯示年齡、性別、種族/族裔或體重對 budesonide、glycopyrronium 或 formoterol 的藥物動力學造成具臨床意義的影響。

肝功能不全病人：

未曾以 BREZTRI AEROSPHERE 進行過專門研究，以評估肝功能不全對於 budesonide、glycopyrronium 和 formoterol 藥物動力學的影響。

肝功能降低可能影響皮質類固醇的排除。一項口服後全身暴露量加倍的資料顯示，budesonide 的藥物動力學會受到肝功能降低影響。不過，肝硬化病人以靜脈注射 budesonide 後的藥物動力學和健康受試者相近。

由於 budesonide 及 formoterol 主要皆經由肝臟代謝排除，可預期重度肝功能不全病人之體內暴露量會增加。

腎功能不全病人：

未曾以 BREZTRI AEROSPHERE 進行評估腎功能不全對於 budesonide、glycopyrronium 和 formoterol 之藥物動力學的影響試驗。

曾在一項群體藥物動力學分析中，評估過腎功能不全對 budesonide、glycopyrronium 和 formoterol 之 24 週暴露量的影響。腎絲球過濾率估計值 (eGFR) 介於 31-192 mL/min，代表屬中度至無腎功能不全。中度腎功能不全 (eGFR 為 45 mL/min) 的 COPD 受試者全身暴露量 (AUC₀₋₁₂) 模擬結果顯示，相較於腎功能正常 (eGFR >90 mL/min) 的 COPD 受試者，glycopyrronium 暴露量增加約 68%。群體藥物動力學分析顯示，將藥物清除率依年齡或體重調整後，可發現腎功能對於 budesonide 或 formoterol 的暴露量沒有顯著地影響。

藥物交互作用

經由吸入途徑合併使用 budesonide、glycopyrronium 和 formoterol fumarate，並未觀察到藥物動力學的交互作用。BREZTRI AEROSPHERE 與其他併用藥物的特定藥物交互作用，則尚未被研究。

Ketoconazole 和 *Itraconazole* : Ketoconazole 和 itraconazole 是細胞色素 P450 (CYP) 同功酶 3A4 (CYP3A4，皮質類固醇主要代謝酵素) 的強效抑制劑，分別增加口服 budesonide 和經口吸入 budesonide 的血漿濃度。

Cimetidine：在建議劑量下，CYP 酵素的非專一性抑制劑 - cimetidine 對於口服 budesonide 的藥物動力學，具有輕微不具臨床意義的影響。

12. 臨床試驗資料

在兩項隨機分配、雙盲、多中心、平行分組試驗中（試驗 1 和試驗 2），納入中度至極重度 COPD，在篩選前至少 6 週接受 2 種以上吸入性維持治療但仍有症狀的受試者，評估 BREZTRI AEROSPHERE 的臨床療效。

試驗 1 (NCT02465567) 進行 52 週，總計 8,588 名受試者隨機分配 (1:1:1:1) 接受治療：BREZTRI AEROSPHERE (budesonide/ glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg)、budesonide、glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate [BGF MDI 160 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg] (BGF MDI 160 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 給藥方案未核准)；glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate [GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg]；或是 budesonide 和 formoterol fumarate dihydrate [BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg]；所有組別皆為每日兩次給藥。GFF MDI 和 BFF MDI 使用的吸入器和賦形劑，與 BREZTRI AEROSPHERE 相同。

試驗 1 納入的受試者，條件為篩選前一年內曾有 1 次以上中度或重度疾病發作病史，使用支氣管擴張劑後的 FEV₁/FVC 比值小於 0.7 且 FEV₁ 低於 65% 預測正常值。

試驗 1 中所有治療組的族群人口特性資料為：平均年齡 65 歲、60% 男性、85% 白種人，且平均吸菸史每年 48 包，其中 41% 並未戒菸。使用支氣管擴張劑後的平均預測 FEV₁ 百分比為 43% (範圍 16% 到 73%)。參加試驗時，最常使用的 COPD 藥物為 ICS + 長效抗膽鹼藥物 (LAMA) + LABA (39%)、ICS + LABA (31%) 和 LAMA + LABA (14%)。

試驗 1 主要評估指標為 BREZTRI AEROSPHERE 相較於 GFF MDI 和 BFF MDI 的中度或重度 COPD 急性發作。

試驗 2 (NCT02497001) 進行 24 週，總計 1,896 名受試者隨機分配 (2:2:1:1) 接受治療：BREZTRI AEROSPHERE (budesonide/ glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg)；glycopyrronium 和 formoterol fumarate dihydrate [GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg]；budesonide and formoterol fumarate dihydrate [BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg]；或開放標記活性對照藥物，所有組別皆為每日兩次給藥。GFF MDI 和 BFF MDI 使用的吸入器和賦形劑，與 BREZTRI AEROSPHERE 相同。

試驗 2 納入的受試者，條件為篩選時使用支氣管擴張劑後的 FEV₁/FVC 比值小於 0.7 且 FEV₁ 低於 80% 預測正常值。試驗 2 中的受試者，未規定在篩選前一年內須有中度或重度急性發作的病史。

試驗 2 中所有治療組的族群人口特性資料為：平均年齡 65 歲、71% 男性、50% 白種人、45% 亞裔，且平均吸菸史每年 52 包，其中 40% 並未戒菸。使用支氣管擴張劑後的平均預測 FEV₁ 百分比為 50% (範圍 22% 至 84%)。參加試驗時，最常使用的 COPD 藥物為 ICS + LAMA + LABA (27%)、ICS + LABA (38%) 和 LAMA + LABA (20%)。

試驗 2 的共同主要評估指標為，BREZTRI AEROSPHERE 相較於 BFF MDI，第 24 週 0-4 小時的 FEV₁ 曲線下面積 (FEV₁ AUC₀₋₄)，以及 BREZTRI AEROSPHERE 相較於 GFF MDI，第 24 週的晨間用藥前谷值 FEV₁ 自基準

點的變化。

肺功能

試驗 1 包括一個受試者子群體的肺量計檢查子試驗，主要評估指標為第 24 週的 $FEV_1 AUC_{0-4}$ (mL) 和第 24 週的晨間用藥前谷值 FEV_1 自基準點的變化 (mL)。試驗結果顯示，BREZTRI AEROSPHERE 相較於 BFF MDI 和 GFF MDI，第 24 週的 $FEV_1 AUC_{0-4}$ 和谷值 FEV_1 增加 (表 2)。在整個試驗期間都可觀察到 BREZTRI AEROSPHERE 相較於 GFF MDI 和 BFF MDI，對肺功能的作用 (晨間用藥前谷值 FEV_1 自基準點的平均變化) (圖 1)。

試驗 2 的結果顯示，BREZTRI AEROSPHERE 相較於 BFF MDI，第 24 週的治療中 $FEV_1 AUC_{0-4}$ 增加，且相較於 GFF MDI，第 24 週的晨間用藥前谷值 FEV_1 自基準點的平均變化增加 (表 2)。BREZTRI AEROSPHERE 相較於 GFF MDI，第 24 週的晨間用藥前谷值 FEV_1 自基準點的平均變化不具統計顯著性。

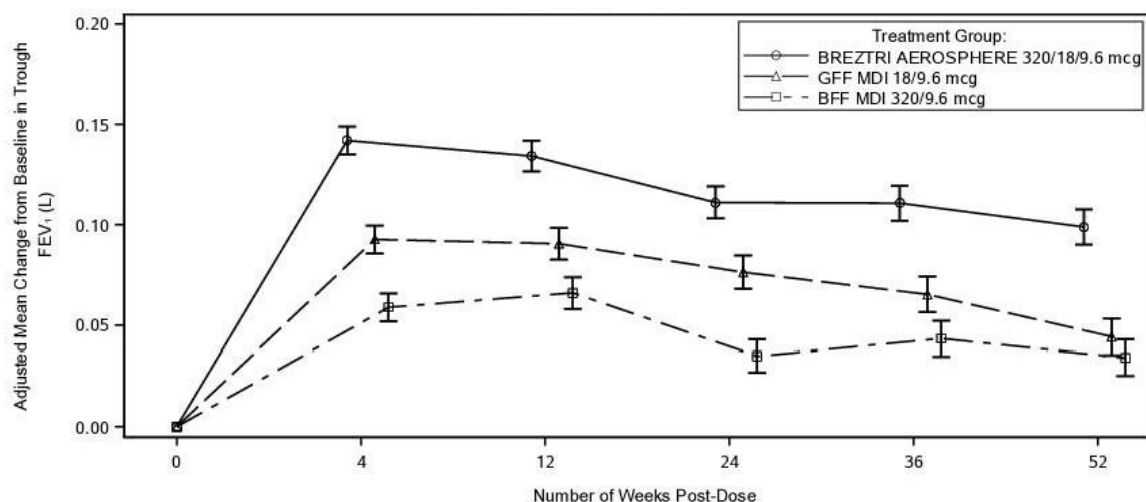
在兩項試驗中，依年齡、性別、氣流受限程度 (中度、重度和極重度) 及先前 ICS 用量分類的病人子群體，肺功能皆有一致的改善。

表 2：試驗 1 (肺量計檢查子試驗) 和試驗 2 第 24 週 $FEV_1 AUC_{0-4}$ 變化，及晨間用藥前谷值 FEV_1 自基準點的最小均方 (LS) 變化 (mL)¹

治療	N	第 24 週 FEV ₁ AUC ₀₋₄		N	第 24 週晨間用藥前谷值 FEV ₁ 自基準點的變化	
		與各組的差異			與各組的差異	
		GFF MDI	BFF MDI		GFF MDI	BFF MDI
試驗 1 (子試驗)						
BREZTRI AEROSPHERE	633	N=588 53 mL (29, 77)	N=605 119 mL (95, 143)	634	N=586 35 mL (12, 57)	N=608 76 mL (54, 99)
試驗 2						
BREZTRI AEROSPHERE	436	N=403 5 mL (-25, 34)	N=201 116 mL (80, 152)	565	N=522 13 mL (-9, 36)	N=266 74 mL (47, 102)

¹該分析排除了停止試驗治療後收集的肺量計檢查資料。

圖 1：谷值 FEV_1 自基準點的調整後平均變化 (試驗 1)¹



¹ 該分析排除了停止試驗治療後收集的肺量計檢查資料。

在試驗 2 中，接受 BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 的受試者，第 1 天 FEV₁ 比基準點增加 100 mL 的時間中位數為 5 分鐘內。在試驗 1 中，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 治療組受試者 24 週期間的平均每日救援藥物使用量，低於 GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg 組和 BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg 組。

急性發作

試驗 1 的主要評估指標為 BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 治療組受試者相較於 GFF MDI 和 BFF MDI 組的治療中之中度或重度 COPD 急性發作發生率。

急性發作的定義為 2 項以上重大症狀惡化（呼吸困難、痰液容量和痰液顏色），或 1 項重大症狀加下列 1 項次要症狀惡化：咳嗽、哮喘、喉嚨痛、感冒（流鼻水及/或鼻塞），以及連續至少 2 天不明原因發燒。若需要以全身性皮質類固醇及/或抗生素治療，即認定為中度急性發作，若導致住院或死亡則認定為重度。試驗 1 證實，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 治療相較於 GFF MDI 和 BFF MDI，可降低 52 週期間的中度或重度 COPD 急性發作發生率（參見表 3）。相較於 BFF MDI，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 顯著地降低了 52 週期間的重度 COPD 急性發作發生率（參見表 3）。相較於 GFF MDI，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 治療組在 52 週期間的重度 COPD 急性發作發生率有數字上的下降（參見表 3）。

表 3：試驗 1 在 52 週期間的中度或重度急性發作發生率（修改後意圖治療族群）¹

治療 ² (N)	平均年發生率	與對照藥物的發生率比值 (95% CI)	急性發作發生率降幅 % (95% CI)	P 值
BREZTRI AEROSPHERE	1.08	N/A	N/A	N/A

表 3：試驗 1 在 52 週期間的中度或重度急性發作發生率 (修改後意圖治療族群)¹

治療 ² (N)	平均年發生率	與對照藥物的發生率比值 (95% CI)	急性發作發生率降幅 % (95% CI)	P 值
(N=2137)				
GFF MDI (N=2120)	1.42	0.76 (0.69, 0.83)	24 (17, 31)	p<0.0001
BFF MDI (N=2131)	1.24	0.87 (0.79, 0.95)	13 (5, 21)	p<0.0027

¹ 治療期間分析排除了停止試驗治療後收集的急性發作資料。

² BREZTRI (BREZTRI AEROSPHERE) = budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg ; GFF MDI = glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate 14.4 mcg/10.0 mcg ; BFF MDI = budesonide/formoterol fumarate dihydrate 320 mcg/10.0 mcg

在試驗 2 中，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 治療相較於 GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg (發生率比值 [95% CI]: 0.48 [0.37, 0.64] 未調整 p<0.0001)，以及相較於 BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg (發生率比值 [95% CI]: 0.82 [0.58, 1.17] p=0.2792)，可降低中度或重度 COPD 急性發作年發生率。

健康相關生活品質

這兩項試驗皆使用聖喬治呼吸問卷 (SGRQ) 有反應者分析，評估健康相關生活品質，有反應定義為 SGRQ 分數自基準點改善 4 分以上。

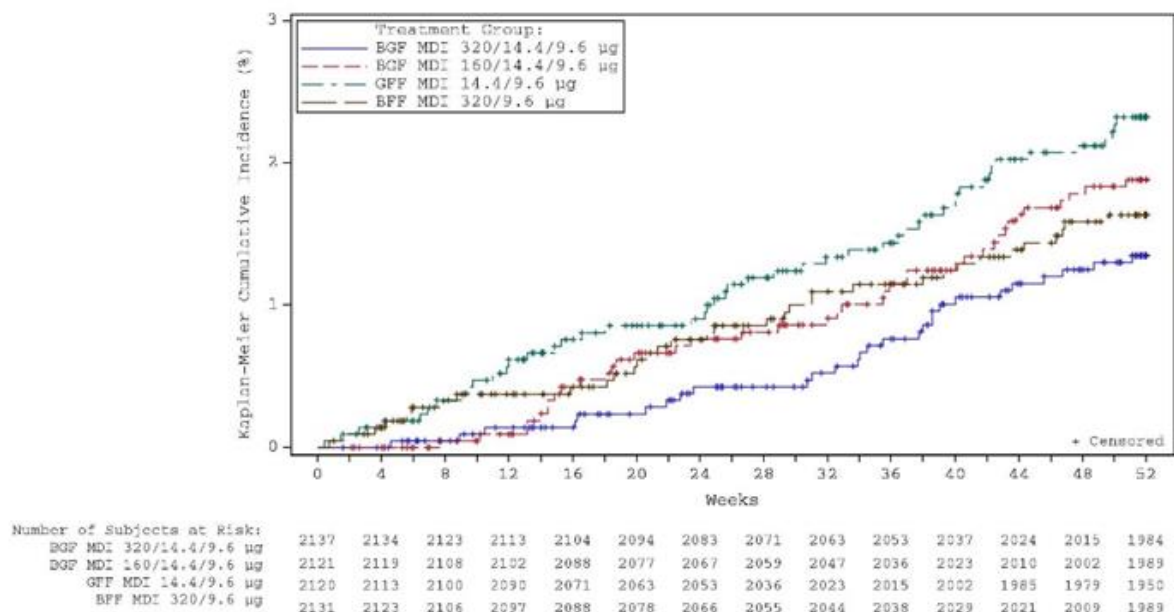
在試驗 1 中，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 治療組受試者第 24 週治療中 SGRQ 有反應的百分比 (50%)，高於 GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg 組 (43%；勝算比 1.4；95% CI: 1.2, 1.5) 和 BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg 組 (45%；勝算比 1.2；95% CI: 1.1, 1.4)。在第 52 週觀察到兩組治療間類似的差異。

在試驗 2 中，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 治療組受試者第 24 週治療中 SGRQ 有反應的百分比 (50%)，高於 GFF MDI 14.4 mcg/10.0 mcg 組 (44%；勝算比 1.3；95% CI: 1.0, 1.6) 和 BFF MDI 320 mcg/10.0 mcg 組 (43%；勝算比 1.3；95% CI: 0.97, 1.7)。

至死亡的時間 (Time to Death)

在試驗 1 中，BREZTRI AEROSPHERE 320 mcg/14.4 mcg/10.0 mcg 治療組至死亡 (all cause；包含所有原因) 的時間 (Time to Death) 較 GFF MDI 和 BFF MDI 長 (圖 2)。

圖 2：Kaplan-Meier Curve for Time to Death (All Cause) (Treatment Policy Estimand; ITT Population)



全因死亡率

BREZTRI AEROSPHERE 320/14.4/10.0 micrograms

相較於 GFF MDI (2.3%) 與 BFF MDI (1.6%)，BREZTRI AEROSPHERE 320/14.4/10.0 組 (1.3%) 於試驗期間死亡 (所有原因) 的受試者較少。於試驗期間，死亡 (所有原因) 的風險在 BREZTRI AEROSPHERE 320/14.4/10.0 組 (1.3%) 相較於 GFF MDI 組有顯著差異地較低 (HR [95% CI]; 0.544 [0.340, 0.870], unadjusted p=0.0111)；BREZTRI AEROSPHERE 320/14.4/10.0 組相較於 BFF MDI 的風險也在數量上較低 (HR [95% CI]; 0.782 [0.472, 1.296], p=0.3401)。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

BREZTRI AEROSPHERE 氣化噴霧劑：

- 每次吸入為 160 mcg budesonide、7.2 mcg glycopyrronium (9.0 mcg glycopyrrolate) 及 5.0 formoterol fumarate dihydrate (4.8 mcg formoterol fumarate)。
- 包裝內包含一個加壓鋁罐，附有劑量顯示器、白色塑膠材質啟動器、吸嘴和淺灰防塵蓋。
- 每瓶藥罐含有 120 次吸入劑量。
- 120 次吸入量的藥罐裝填淨重 10.7 克。

- 每支 BREZTRI AEROSPHERE 為鋁箔袋裝，附有乾燥劑並置於紙盒內。
- 每盒一支並附有使用說明。

BREZTRI AEROSPHERE 藥罐僅限搭配 BREZTRI AEROSPHERE 啟動器使用，且 BREZTRI AEROSPHERE 啟動器不適用於其他吸入性藥物產品。

藥罐標示的吸入次數用完後，劑量顯示器窗口顯示為零時，即使覺得藥罐沒有完全變空，仍無法保證每次吸入的藥量正確。在劑量顯示器窗口顯示為 0，或從鋁箔袋中取出 3 個月後 (120 次吸入藥罐)，以較早時間為準，即應丟棄 BREZTRI AEROSPHERE。切勿將藥罐浸入水中確定剩餘的藥量 (「浮力測試」)。

13.2 效期

有效期限請見外盒標示。

13.3 儲存條件

存放於 25°C 以下。置於乾燥處，避免高溫及陽光。

為達到最佳效果，藥罐在使用前應回復至室溫。使用前請充分搖勻。請妥善收存，避免兒童拿取。

13.4 儲存注意事項

內容物已加壓

請勿刺破。使用或存放時請勿接近熱源或明火處，溫度超過 49°C (120°F) 可能造成爆裂。切勿將藥罐丟進火中或焚化爐。避免噴灑到眼睛。

14. 病人使用須知

病人諮詢資訊

建議病人閱讀使用說明。

不適用於治療急性症狀

告知病人 BREZTRI AEROSPHERE 並非用於緩解 COPD 的急性症狀，因此不應基於此目的而使用額外的劑量。建議病人在急性症狀發作時，應使用吸入性短效型 β_2 作用劑 (例如 albuterol) 治療。提供病人這類藥物，並指示病人應如何使用。

指示病人若遇到下列情況，應立即就醫：

- 吸入性短效型 β_2 作用劑的療效降低

- 需要吸入比平時更多的短效型 β_2 作用劑
- 肺功能顯著降低，如醫護人員所說明

由於停藥之後症狀可能復發，接受 BREZTRI AEROSPHERE 治療的病人不應在沒有醫師的指示下自行停藥[參見第 5 節]。

請勿使用其他長效型 β_2 作用劑或抗膽鹼藥物

指示病人不可使用其他 LABA 或抗膽鹼藥物 [參見第 5 節]。

口咽念珠菌感染

告知病人，曾有部分病人發生口腔和咽喉的白色念珠菌局部感染。如果出現口咽念珠菌感染，應以適當的局部或全身性 (即口服) 抗黴菌療法治療，同時持續 BREZTRI AEROSPHERE 治療；但有時可能需要暫時中斷 BREZTRI AEROSPHERE 治療。告知病人，使用 BREZTRI AEROSPHERE 後應以水漱口並吐掉，有助於降低鵝口瘡的風險 [參見第 5 節]。

肺炎

COPD 病人有較高的肺炎風險；告知病人如果出現肺炎症狀，需立即就醫 [參見第 5 節]。

免疫抑制及感染風險

應警告目前使用皮質類固醇免疫抑制劑的病人，避免接觸水痘或麻疹，如果接觸需立即就醫。告知病人原有的結核病、真菌、細菌、病毒、寄生蟲感染或眼部單純皰疹可能惡化 [參見第 5 節]。

腎上腺皮質機能亢進及腎上腺抑制

告知病人 BREZTRI AEROSPHERE 可能因全身性皮質類固醇作用，引起腎上腺皮質機能亢進和腎上腺抑制。此外也應告知病人，從全身性皮質類固醇轉換治療的期間和轉換之後，曾發生腎上腺功能不全而導致死亡的案例。若要轉換至 BREZTRI AEROSPHERE 治療，病人的全身性皮質類固醇必須漸進式減量，緩慢逐漸停用 [參見第 5 節]。

逆理性支氣管痙攣

如同其他的吸入性藥物，BREZTRI AEROSPHERE 也可能引起逆理性支氣管痙攣。如果發生逆理性支氣管痙攣，應指示病人停用 BREZTRI AEROSPHERE 並立即就醫 [參見第 5 節]。

過敏反應，包括急性過敏

告知病人，在使用 BREZTRI AEROSPHERE 後可能發生過敏反應 (例如急性過敏、血管性水腫、皮疹、蕁麻疹)。如果出現上述反應，應指示病人停用 BREZTRI AEROSPHERE [參見第 5 節]。

骨質密度降低

告知骨質密度降低風險較高的病人，使用皮質類固醇可能帶來更多風險 [參見第 5 節]。

眼部影響，例如白內障或青光眼

告知病人，長期使用吸入性類固醇可能增加某些眼部問題的風險（白內障或青光眼）；應考慮定期接受眼科檢查。

告知病人，應注意是否出現急性狹角性青光眼的表徵和症狀（例如眼睛疼痛不適、視力模糊、虹暈幻視、有色影像伴隨結膜充血造成眼睛發紅、角膜水腫）。告知病人若出現任何上述表徵或症狀，需立即就醫 [參見第 5 節]。

尿液滯留惡化

告知病人應注意尿液滯留的表徵和症狀（例如排尿困難、排尿疼痛）。告知病人若出現任何上述表徵或症狀，需立即就醫 [參見第 5 節]。

β 作用劑治療的相關風險

告知病人 β₂ 作用劑相關的不良反應，例如心悸、胸痛、心跳速率加快、震顫或神經質。告知病人若出現任何上述表徵或症狀，需立即就醫 [參見第 5 節]。

請仔細閱讀以下說明。

Breztri Aerosphere（本仿單稱為「吸入器」）可能與您先前使用的吸入器不同。

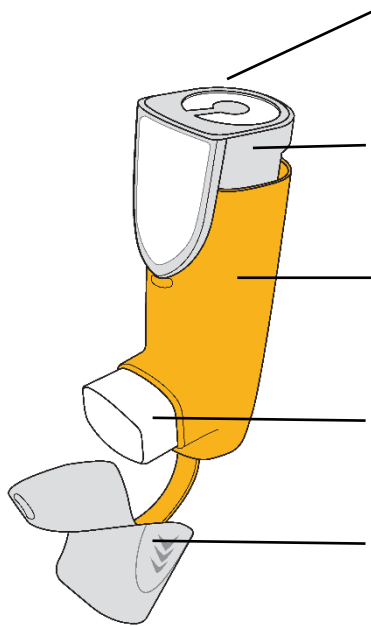
重要資訊

- 僅可經口吸入
- 第一次使用吸入器時，請先按壓排氣
- 每週洗滌一次黃色啟動器
- 早上按壓 2 次及晚上按壓 2 次用藥

吸入器保存方式

- 儲存環境切勿超過 25°C。請放置在乾燥處
- 請勿放置在潮濕的環境中，例如浴室
- 吸入器和所有藥品請妥善收存，避免兒童看到及拿取

吸入器組件



劑數顯示器

連接至加壓藥罐頂部

加壓藥罐 (內側)

裝載藥物

啟動器

內含加壓藥罐

吸嘴

藥物噴出處

吸嘴保護蓋

未使用吸入器時，請蓋上保護蓋

查看劑數顯示器

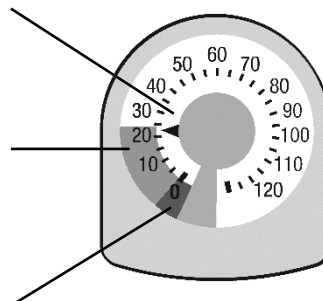
① 每按壓 1 次，劑數顯示器的數字會少 1 格。

指針

顯示剩餘的按壓 (吸) 次數

黃色區域

如果指針指向黃色區域，請預訂新的吸入器



紅色區域

如果指針指向紅色區域的 0，請丟棄吸入器

① 當指針指向 0 時，請勿嘗試按壓(因為不會獲得完整的劑量)。

預訂新的吸入器

- 如果劑數顯示器的指針指向黃色區域，請預訂新的吸入器。

丟棄吸入器

如果有以下情況，請依當地法規丟棄吸入器：

- 劑數顯示器顯示為 0
- 或
- 吸入器從鋁箔袋取出已超過 3 個月

請勿重複使用啟動器，或將啟動器與其他吸入器的藥罐一起使用。

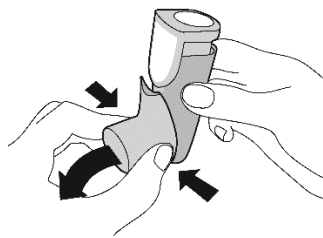
請勿將藥罐戳洞，或丟進火中或焚化爐。

第一次使用前 – 第一次使用前請先按壓排氣 4 次

- 第一次使用吸入器前，請先按壓排氣，確保使用時吸入正確的藥量。

按壓排氣 1

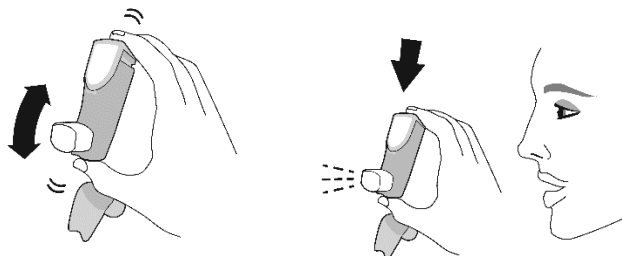
取下吸嘴保護蓋。



按壓排氣 2

將吸入器充分搖勻，接著朝向空氣且遠離自己臉部的方向按壓（噴出）1 次測試噴霧。每次測試前請先搖勻，總計重複 4 次測試噴霧。

總計 4 次
搖勻後按壓測試



① 按壓排氣的次數已納入。請勿跳過按壓排氣這個步驟。

① **將吸入器再次按壓排氣：**

- 沖洗啟動器後
- 如果掉落過
- 如果超過 7 天未使用

如需再次按壓排氣，每次測試前請先搖勻，然後按壓（噴出）2 次測試噴霧。

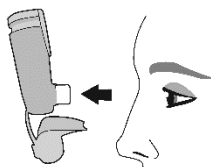
總計 2 次
搖勻後按壓測試

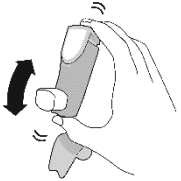
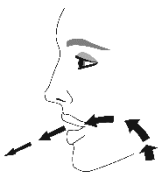
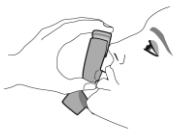
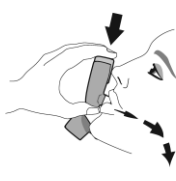
每日早晚使用—經由口部吸入

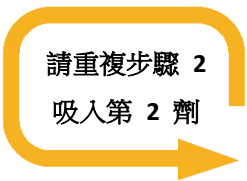
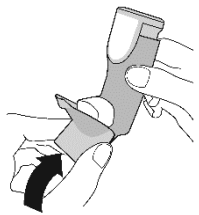
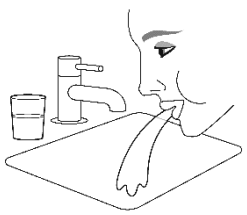
- 每日劑量：早上按壓 2 次及晚上按壓 2 次
- 吸入 2 劑後，請以清水漱口，預防真菌感染。

步驟 1

取下吸嘴保護蓋。使用前請確認吸嘴內是否有異物，如果有，務必取出。

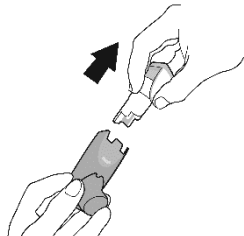
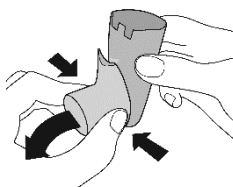


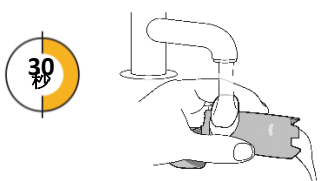
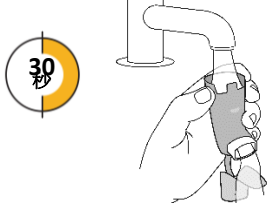
步驟 2				
每次吸入前，請將吸入器充分搖勻。 	深呼出一口氣。 	將吸嘴放入口中，以嘴唇完全含住吸嘴。頭向後仰，舌頭放在吸嘴下方。 	開始緩慢深吸氣，同時按壓（噴出）第 1 劑。繼續吸氣，直到無法再吸入為止。 	儘可能屏住呼吸，最多維持 10 秒鐘。 

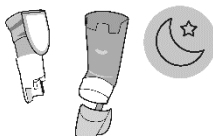
步驟 3	步驟 4	步驟 5
請重複步驟 2 吸入第 2 劑 	將吸嘴保護蓋蓋上。 	以清水漱口，並將水吐掉，請勿吞下。 

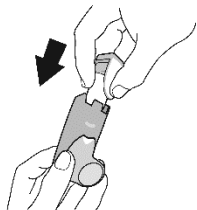
每週沖洗—每週一次沖洗啟動器

- 每週一次沖洗黃色啟動器，避免藥物累積，阻塞通過吸嘴的噴霧。
- 請勿使藥罐受潮。
- 沖洗後需再次按壓排氣。

沖洗 1	沖洗 2
取下藥罐放在一旁。請勿使藥罐受潮。 	取下吸嘴保護蓋。 

沖洗 3	沖洗 4
使用溫水沖洗吸嘴 30 秒，接著沖洗啟動器頂部 30 秒。總計沖洗 60 秒鐘。  	儘可能將水分甩乾。  請勿使用毛巾或衛生紙擦乾。

沖洗 5	沖洗 6
檢視啟動器和吸嘴內部，確認已完全沖洗掉累積的藥物。如果殘留藥物，請重複沖洗 3 至 5 的步驟。 	自然風乾，最好靜置隔夜。請勿在啟動器仍潮濕時裝回藥罐。 

沖洗 7	沖洗 8
啟動器乾燥後，請蓋回吸嘴保護蓋，接著將藥罐輕輕往下壓入啟動器內。 	每次測試前請先搖勻，然後按壓（噴出）2 次測試噴霧，將吸入器再次按壓排氣。 總計 2 次 搖勻後按壓測試

15. 其他

製造廠：AstraZeneca Dunkerque Production

廠址：224, Avenue de la Dordogne, 59640 Dunkerque, France.

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段 207 號 21 樓

電話：(02) 23782390

修訂日期：2022 年 8 月 (USPI July 2020 + SmPC Jan 2022)

BREZTRI and AEROSPHERE are trademarks of the AstraZeneca group of companies.

© AstraZeneca 2022