

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，其他體內不再累積藥物。

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。

老年病人：

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人中tiotropium的腎臟清除率較低(小於65歲之COPD病人的清除率為347 mL/min，而大於/等於65歲之COPD病人則為275 mL/min)。這並未導致AUC₀₋₂₄或C_{max}數值出現顯著上升。於氣喘病人中，並未發現tiotropium的暴露量隨年齡變化的現象。

兒童病人：
在兒童(6-17歲)和成人氣喘病人中，tiotropium的暴露量和暴露量改善不同。1-5歲氣喘病人和fe_{0.50} (以尿液評估)，較6歲以上和成人氣喘病人低52±60%；以身體表面積調整後的fe_{0.50}數據，在所有年齡組別是相當的。試驗中的1至5歲病人是以毋須使用SPIRIVA® RESPIMAT®。

腎功能不全病人：
輕度腎功能不全(CL_{cr} 50-80 mL/min)的COPD病人持續每日吸入一次tiotropium而達到穩定狀態後，AUC₀₋₂₄會稍高於腎功能正常(CL_{cr} >80 mL/min)的病人(增幅為1.8%至30%)，而C_{max}則相近。在中度或嚴重腎功能不全(CL_{cr} <50 mL/min)之COPD病人，靜脈注射tiotropium bromide會使總暴露量增加為腎功能正常之COPD病人的兩倍(AUC₀₋₂₄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)的氣喘病人中，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。

肝功能不全病人：
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

慢性阻塞性肺病(包括慢性支氣管炎及肺氣腫)之維持治療及降低急性。

適用於已接受吸入性皮質類固醇合併其他控制型藥物仍未控制症狀之6歲及以上的嚴重持續性氣喘病人，作為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® 推薦劑量為每日一次，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：

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

兒童族群：

COPD通常不會發生於兒童。在氣喘病人中，SPIRIVA® RESPIMAT® 在6-17歲病人的建議劑量是定時每日一次，每次按二次噴藥(請參見「使用說明」使用本藥)。SPIRIVA® RESPIMAT® 尚無小於6歲氣喘病人之安全性及療效資料。

禁忌

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

特殊警語及注意事項

SPIRIVA® RESPIMAT® 為每日一次的維持性支氣管擴張劑，不可用於急性支氣管痙攣的最初治療，亦即不可用於急救治療，亦不得用以緩解急性症狀。若遭遇急性性發作，應使用速效型β-2-促進劑(short-acting beta-2-agonist)。與其它抗膽鹼性劑相同，SPIRIVA® RESPIMAT® 不可作為第一線療法或單獨療法使用，應建議氣喘病人在開始使用SPIRIVA® RESPIMAT® 之後，仍應繼續接受吸入性皮質類固醇時之規範治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。

與其他抗膽鹼性劑相同，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影影像、及角膜水腫可能是急性角性青光眼的前兆。若合併體上以上症狀，應立即請教醫生。使用胸嚕眼用液劑並非有效的治療方法。

使用SPIRIVA® RESPIMAT® 每日不可超過一次。SPIRIVA® 藥劑(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，临床上tiotropium bromide曾與若干常用於治療COPD和氣喘之藥物(包括與交感神經支氣管擴張劑、methylanhlins、口服及吸入性類固醇、抗組織胺、化療劑、白三烯調節劑、cromone類藥物，以及β₂激動劑)併用，並無證據顯示會發生藥物交互作用。

過去並未發現COPD病人經常併用的藥物(長效型β-促進劑、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知研究，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。臨床前試驗並未顯示tiotropium在臨牀相關的劑量下，可能具有生殖毒性而造成直接或間接的傷害。作為防範措施，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。而齋齋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，除非所预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進行的臨床前試驗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個為期4週至1年以安慰劑為對照組之臨床試驗，共有3,282名SPIRIVA® RESPIMAT® 組受試者，共計2,440人次年的使用經驗。在觀察的臨床試驗資料包括12個為期12週至1年以安慰劑為對照組之臨床試驗，共有1,930名tiotropium組受試者，共計1,128人次年的tiotropium使用經驗。

代辦與營養素常：

視力

神經系統失調：

- 失眠

- 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

- 止心室性心悸過速

- 心跳過快

呼吸、胸膈及縱膈腔不適：

- 咳嗽

- 喉乾

- 便秘

- 咽喉炎

- 發聲困難

- 支氣管痙攣

- 喉炎

- 痰多

胃腸失調：

- 口乾，通常輕微

- 便秘

- 咽喉炎

- 發聲困難

- 支氣管痙攣

- 喉炎

- 痰多

胃腸失調：

- 口乾，通常輕微

- 便秘

- 咽喉炎

- 發聲困難

- 支氣管痙攣

- 喉炎

- 痰多

皮膚與皮下組織失調，免疫系統失調：

- 癢

- 血管神經性水腫

- 疼痛疹

- 皮膚感染與皮膚潰瘍

- 皮膚乾燥

- 牙痛

- 口腔炎

- 陽阻塞包括痛性陽阻塞

皮膚與皮下組織失調，免疫系統失調：

- 癢

- 血管神經性水腫

- 疼痛疹

- 皮膚感染與皮膚潰瘍

- 皮膚乾燥

- 牙痛

- 口腔炎

- 陽阻塞包括痛性陽阻塞

肌肉骨骼與結締組織異常：

- 關節腫大

腎臟與泌尿失調：

- 尿流滯留(易發生於有潛在病因的男性)

- 排尿困難

- 尿道感染

兒童族群：

兒童族群發生不良反應的頻率、類型和嚴重程度與成人族群類似。

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病(COPD)病人為對象，每日接受tiotropium吸入液10微公克(μg)為期4-48週，未觀察到與劑量意義之副作用。

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，會出現所预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蠕動時間。

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。其他相關的反應包括，在大鼠造成上呼吸道輕微的刺激，可由鼻炎、鼻腔及咽喉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沉積物及膀胱結石；增加大鼠心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。

在出生後第7天至性成熟的青年大鼠之試驗，觀察到與重複劑量毒性試驗相同的黏膜和間膜反應變化以及鼻炎。沒有觀察到全身性毒性，並且在關鍵發育參數、器官或關鍵器官發育上沒有觀察到毒理學相關的影響。

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

一個4.0毫升的罐附一個舒滑噴吸入器。

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

國外許可維持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH

Ingelheim am Rhein, Germany

藥商：台灣百靈佳能特輪股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路二段2號12樓

20160610

修訂日期：2017年12月

核定日期：2018年11月