

喘寶定量吸入劑 100/6/12.5 mcg/dose

Trimbow

本藥須由醫師處方使用

衛部藥輸字第 027672 號

1. 藥品名稱

喘寶定量吸入劑 100/6/12.5 mcg/dose

2. 成分及含量

每次遞送劑量（離開吸嘴之劑量）含有 87 微克 beclometasone dipropionate、5 微克 formoterol fumarate dihydrate 和 9 微克 glycopyrronium（即為 11 微克 glycopyrronium bromide）。

每次定量給予（離開氣閥之劑量）100 微克 beclometasone dipropionate、6 微克 formoterol fumarate dihydrate 和 10 微克 glycopyrronium（即為 12.5 微克 glycopyrronium bromide）。

完整賦形劑清單，請參見第 6.1 節。

3. 劑型

加壓式定量吸入劑（加壓吸入型溶液）。

無色至偏黃色液態溶液。

4. 臨床特性

4.1 適應症

用於重度以上呼氣氣流受阻(FEV_1 少於預測值之 50%)及有惡化病史之慢性阻塞性肺病(COPD) 成年病人，在已使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2 致效劑合併療法仍未得到充分治療時，作為維持治療使用，以控制症狀及降低反覆惡化發生。

4.2 用法與用量

用量

成人

建議劑量為每天兩次，每次吸入兩劑。

最大劑量為每天兩次，每次吸入兩劑。

特殊病人族群

老年人

在老年（65 歲以上）病人不需調整劑量。

腎功能不全

Trimbow 在建議劑量下可用於輕至中度腎功能不全病人。針對罹患重度腎功能不全或末期腎病而需要透析治療的病人，尤其是伴隨體重顯著下降者，只有在預期效益高於潛在風險時方可使用 Trimbow（參見第 4.4 節和第 5.2 節）。

肝功能不全

Trimbow 在重度肝功能不全病人的使用目前沒有相關資料，故此藥品在這類病人身上應謹慎使用（參見第 4.4 節和第 5.2 節）。

兒科族群

在慢性阻塞性肺病此一適應症上，目前沒有 Trimbow 用於兒科族群（未滿 18 歲）的相關資料。

用法

供吸入使用。

為了確保病人妥善施用藥品，醫師或其他專業醫護人員應向病人示範如何正確使用吸入器，也應定期檢查病人吸入技巧是否妥當。應建議病人詳閱仿單並遵從仿單上的使用說明。

吸入後，病人應以水潤洗口腔或漱口（不可吞下），或者刷牙（參見第 4.4 節和第 6.6 節）。

Trimbow 的吸入器背面有劑量計數器/指示器，可顯示剩餘劑量數。病人每按下容器一次就會送出一劑藥液，計數器的數字也減一。

應告誡病人勿使吸入器掉落，因為可能導致計數器的數字減少。

使用說明請見第 6.6 節。

4.3 禁忌

對活性物質或對第 6.1 節所列任一項賦形劑過敏。

4.4 特殊警語及使用注意事項

非供急性發作時使用

Trimbow 不適合治療支氣管痙攣急性發作，或治療慢性阻塞性肺病急性發作（即不適合作為救援療法使用）。

過敏(Hypersensitivity)

過去曾有施用 Trimbow 後發生立即型過敏反應的案例。如果出現指向過敏反應的徵象，尤其是血管性水腫（包含呼吸或吞嚥困難，或舌頭、嘴唇和臉部腫脹）、蕁麻疹或皮疹，應立即停用 Trimbow 並開始施行替代療法。

逆理性支氣管痙攣(Paradoxical bronchospasm)

有可能發生逆理性支氣管痙攣，其表現為用藥後喘鳴和呼吸急促立即加劇。此狀況應以速效型吸入型支氣管擴張劑（緩解藥物）立即予以治療。應立即停用 Trimbow、評估病人狀況，並於必要時開始施行替代療法。

疾病惡化

一般建議 Trimbow 的治療不可驟然終止。如果病人發現治療無效，應繼續接受治療，但也務必求診。緩解用支氣管擴張劑的用量增加代表潛在病症惡化，必須對治療重新作評估。慢性阻塞性肺病症狀突然且漸進性惡化有可能危及性命，且病人應接受緊急醫療評估。

對心血管的影響

在心律不整（尤其是三度房室傳導阻滯和頻脈心律不整 [心跳加速且/或不規則]）、特發性瓣膜下主動脈狹窄、阻塞性肥厚心肌症、重度心臟病（尤其是急性心肌梗塞、缺血性心臟病、鬱血性心臟衰竭）、阻塞性血管疾病（尤其是動脈硬化）、動脈高血壓和動脈瘤病人中，Trimbow 應謹慎使用。

在治療已知或疑似 QTc 間期延長 (QTc > 450 毫秒 [男性] 或 > 470 毫秒 [女性]) 的病人時，不論是先天性或由藥物誘發，亦應謹慎執行，因 Trimbow 的臨床試驗中排除了這類病人。

由於有發生心律不整的風險，因此若計畫以含鹵素麻醉劑施行麻醉，應確保在開始麻醉前至少 12 小時內未曾使用 Trimbow。

甲狀腺毒症、糖尿病、嗜鉻細胞瘤和未治療之低血鉀病人使用 Trimbow 時，也必須謹慎使用。

慢性阻塞性肺病病人罹患肺炎

過去在使用吸入型皮質類固醇的慢性阻塞性肺病病人中，曾觀察到肺炎（包含需要住院的肺炎）發生率的上升。目前有一些證據顯示類固醇劑量越高，肺炎發生風險就越高，但此現象尚未在所有試驗中證實。

目前沒有決定性臨床證據顯示，肺炎發生風險的高低在不同吸入型皮質類固醇藥品之間存在同類藥物之間的差異。

醫師應對慢性阻塞性肺病病人是否可能罹患肺炎保持警覺，因為這類感染的臨床特徵與慢性阻塞性肺病發作的症狀重疊。

慢性阻塞性肺病病人發生肺炎的危險因子包括目前抽菸、年齡較大、身體質量指數 (BMI) 低以及重度慢性阻塞性肺病。

皮質類固醇的全身性效應

使用任何吸入型皮質類固醇都可能產生全身性效應，尤其是長期使用高劑量時。每日劑量的 Trimbow 相當於中劑量的吸入型皮質類固醇；此外，相較於口服型皮質類固醇，吸入型遠較不易出現此種效應。可能出現的全身性效應有：庫欣(Cushing) 氏症候群、類庫欣(Cushing) 氏症特徵、腎上腺功能抑制、生長遲緩、骨密度降低、白內障、青光眼；少數情況下可能會出現一系列心理或行為上的效應，包括精神運動性過動、睡眠障礙、焦慮、憂鬱或攻擊行為（尤其在兒童，本藥品未核准用於兒科族群）。因此，務必定期檢視病人的狀況。

Trimbow 應小心使用於罹患活動性或非活動性肺結核、真菌或病毒呼吸道感染的病人。

低血鉀

β_2 -致效劑療法有可能造成嚴重低血鉀，後者可能進而引發不良心血管作用。建議在重度慢性阻塞性肺病病人中特別小心，因為缺氧可能增強此作用。低血鉀也可能因同時接受其他可誘發低血鉀的藥品[例如黃嘌呤衍生物(xanthine derivatives)、類固醇和利尿劑]治療而加劇（參見第 4.5 節）。

使用多種緩解用支氣管擴張劑時也建議小心進行。一般建議在這類情況下監測血清鉀濃度。

高血糖

吸入 formoterol 可導致血糖濃度上升。因此在糖尿病病人中，治療期間應遵照已確立的指引監測血糖。

抗膽鹼效應

在狹角型青光眼、攝護腺增生或尿液滯留病人中，glycopyrronium 應謹慎使用。應告知病人急性狹角型青光眼的徵象和症狀，並告知病人在其中任何徵象或症狀出現時，應立即停用 Trimbow 並聯絡其醫師。

另外，基於 glycopyrronium 的抗膽鹼效應，不建議以 Trimbow 長期併用其他含抗膽鹼成分藥品（參見第 4.5 節）。

重度腎功能不全病人

在重度腎功能不全病人中，包括需要透析治療之末期腎病病人，尤其是伴隨體重顯著下降時，只有在預期效益高於潛在風險時方可使用 Trimbow（參見第 5.2 節）。應監測這些病人是否發生潛在的不良反應。

重度肝功能不全病人

在重度肝功能不全病人中，只有在預期效益高於潛在風險時方可使用 Trimbow（參見第 5.2 節）。應監測這些病人是否發生潛在的不良反應。

搭配輔助器(spacer)使用

單劑藥物動力學資料（參見第 5.2 節）已顯示，相較於無輔助器時的常規使用，以 Trimbow 併用 AeroChamber Plus 輔助器裝置提高了 glycopyrronium 的總全身暴露量（AUC_{0-t}）。不過，現有源自長期臨床試驗的安全性資料，並未提出任何重大的安全疑慮（參見第 5.1 節）。

預防口咽感染

為了降低口咽念珠菌感染的風險，應建議病人在吸入處方劑量後，以水潤洗口腔或漱口（不可吞下），或者刷牙。

4.5 藥物交互作用與其他形成的交互作用

藥物動力學交互作用

由於 glycopyrronium 主要透過腎臟途徑排除，因此有可能與會影響腎臟排泄機制的藥品產生藥物交互作用（參見第 5.2 節）。有機陽離子轉運蛋白受抑制（以 cimetidine 作為 OCT2 和 MATE1 轉運蛋白的探針抑制劑）在腎臟中對吸入後 glycopyrronium 分布的影響顯示，併用 cimetidine 導致其總全身暴露量（AUC_{0-t}）增加的幅度有限（16%），而腎臟清除率則稍微下降 20%。

相較於其他某些皮質類固醇，beclometasone 對 CYP3A 代謝的依賴性較低，且一般來說不太可能發生交互作用；不過，仍無法排除併用強效 CYP3A 抑制劑（如 ritonavir、cobicistat）時發生全身性效應的可能性，因此建議使用這類藥品時應謹慎使用並適當予以監測。

藥效學交互作用

與 formoterol 有關

使用吸入型 formoterol 的病人應避免使用非心臟選擇性 β 阻斷劑（包含眼藥水）。如果不得不使用，formoterol 的效果將減弱或喪失。

併用其他 β-腎上腺素藥品有可能產生加成效應；因此其他 β-腎上腺素藥品若與 formoterol 同時開立，必須謹慎使用。

併用 qiunidine、disopyramide、procainamide、抗組織胺、單胺氧化酶抑制劑、三環抗憂鬱劑和 phenothiazine 類藥物可能延長 QT 間期，並提高心室性心律不整的風險。此外，左旋多巴、左旋甲狀腺素、催產素和酒精可影響心臟對 β2-擬交感神經作用劑的耐受性。

併用單胺氧化酶抑制劑，包括 furazolidone 和 procarbazine 等性質類似的藥品，可能誘發高血壓

反應。

同時以鹵化碳氫化合物接受麻醉的病人，發生心律不整的風險較高。

併用黃嘌呤衍生物、類固醇或利尿劑，可能增強 β_2 -致效劑的潛在低血鉀效應（參見第 4.4 節）。在接受毛地黃配醣體治療的病人中，低血鉀可能提高發生心律不整的傾向。

與 glycopyrronium 有關

Trimbow 與其他含抗膽鹼成分之藥品的長期併用尚無相關研究，因此不建議如此長期併用（見第 4.4 節）。

賦形劑

Trimbow 含有少量乙醇。在正使用 disulfiram 或 metronidazole 且特別敏感的病人中，理論上有可能發生交互作用。

4.6 生殖能力、懷孕與授乳

過去並無在人類懷孕或授乳期間使用諾氟烷（norflurane，即 HFA134a）此一推進劑的經驗，或存在安全問題的證據。然而，在動物中探討 HFA134a 對生殖功能和胚胎胎兒發育之影響的研究，並未顯示臨床上重大的不良反應。

懷孕

目前沒有或幾乎沒有 Trimbow 用於孕婦的相關資料。

動物試驗曾顯示生殖毒性（參見第 5.3 節）。糖皮質素類成分已知會在早期妊娠期造成影響，而 formoterol 這類 β_2 -擬交感神經作用劑則有安胎作用。因此，作為一項防範措施，最好應避免在懷孕期間和分娩期間使用 Trimbow。

只有當預期病人獲得的利益高於胎兒的潛在風險時，方可於懷孕期間使用 Trimbow。針對接受相當劑量(substantial dose)之 Trimbow 的母親所產下的嬰兒與新生兒，應觀察其腎上腺是否受到抑制。

授乳

關於人類在授乳期間使用 Trimbow，目前沒有相關的臨床資料。

糖皮質素可分泌至人類乳汁中，故可合理假定 beclometasone dipropionate 及其代謝產物也會分泌至乳汁中。

目前並不清楚 formoterol 或 glycopyrronium（包括其代謝產物）是否分泌至人類乳汁中，但過去曾在泌乳動物的乳汁中偵測到這些成分。像 glycopyrronium 這樣的抗膽鹼物質有可能抑制泌乳。

務必考量到哺乳對兒童的益處及治療對母親的益處，決定停止授乳或是中止/避免接受 Trimbow 療法。

生殖能力

過去未曾對 Trimbow 進行特定研究，以探討人類生殖能力方面的安全性。動物試驗曾顯示生殖能力受損（參見第 5.3 節）。

4.7 對駕駛與操作機器能力的影響

Trimbow 對駕駛與操作機器的能力沒有或幾乎沒有影響。

4.8 不良反應

安全性概況摘要

使用 Trimbow 時最常通報的不良反應是口腔念珠菌症（受暴露的受試者有 0.5% 發生；通常伴隨吸入型皮質類固醇的使用發生）；肌肉痙攣（0.5%，可歸因於其長效型 β_2 -致效劑成分）；口乾（0.5%，一種典型的抗膽鹼作用）。

不良反應摘要表

Trimbow 的臨床發展計畫，係以中度、重度或極重度慢性阻塞性肺病病人為對象執行。在多劑量研究中，共有 2,004 位病人曾在目標劑量療程（一日兩次，每次吸入兩劑）下，接受 beclometasone dipropionate/formoterol fumarate dihydrate/glycopyrronium 87 微克/5 微克/9 微克的治療。

不良反應的發生頻率，係以下列慣例定義：非常常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100$ 到 $< 1/10$)；不常見 ($\geq 1/1,000$ 到 $< 1/100$)；罕見 ($\geq 1/10,000$ 到 $< 1/1,000$)；非常罕見 ($< 1/10,000$) 以及未知（無法以現有資料估計）。

MedDRA 器官系統分類	不良反應	發生頻率
感染與寄生蟲感染	肺炎（在慢性阻塞性肺病病人中） ¹ 、咽炎 ¹ 、泌尿道感染 ¹ 、鼻咽炎 ¹	常見
	流行性感冒 ¹ 、口腔真菌感染、食道念珠菌症 ¹ 、鼻竇炎 ¹ 、鼻炎 ¹ 、腸胃炎 ¹ 、外陰陰道念珠菌症 ¹ 、口腔念珠菌症	不常見
	下呼吸道感染（真菌）、口咽念珠菌症	罕見
血液與淋巴系統異常	顆粒球低下 ¹	不常見
	血小板低下 ¹	非常罕見
免疫系統異常	過敏性皮膚炎 ¹	不常見
	過敏反應，包括紅斑、嘴唇、臉部、眼睛和咽部水腫	罕見
內分泌異常	腎上腺抑制 ¹	非常罕見
代謝與營養異常	低血鉀 ¹ 、高血糖 ¹	不常見
	食慾減退	罕見
精神異常	坐立不安 ¹	不常見
	精神運動性過動 ¹ 、睡眠障礙 ¹ 、焦慮 ¹ 、憂鬱 ¹ 、攻擊行為 ¹ 、行為變化（主要發生於兒童，本藥品為核准用於兒科族群） ¹	頻率未知
	失眠	罕見
神經系統異常	顫抖 ¹ 、頭暈 ¹ 、味覺障礙 ¹ 、感覺減退 ¹	不常見
	嗜睡、頭痛	罕見
眼部異常	青光眼 ¹ 、白內障 ¹	非常罕見
耳朵與內耳的異常	耳咽管炎 ¹	不常見
心臟異常	心房顫動、頻脈心律不整 ¹	不常見
	心絞痛（穩定型 ¹ 與不穩定型）、心室性期外收縮 ¹ 、竇性節律、竇性心搏過緩、心悸、心搏過速、心電圖 QT 間期延長	罕見
血管異常	充血 ¹ 、潮紅 ¹	不常見
	血液外滲、高血壓	罕見
呼吸道、胸腔與縱膈腔異常	咳嗽、咳嗽有痰 ¹ 、流鼻血 ¹ 、發聲障礙	不常見
	逆理性支氣管痙攣 ¹ 、口咽疼痛、喉嚨刺激	罕見
	呼吸困難 ¹	非常罕見

MedDRA 器官系統分類	不良反應	發生頻率
胃腸異常	腹瀉 ¹ 、口乾、吞嚥困難 ¹ 、噁心 ¹ 、消化不良 ¹ 、嘴唇灼熱感 ¹ 、齧齒 ¹	不常見
皮膚與皮下組織異常	皮疹 ¹ 、蕁麻疹 ¹ 、搔癢 ¹ 、多汗 ¹	不常見
	血管性水腫 ¹	罕見
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉痙攣、肢體疼痛 ¹ 、肌肉骨骼性胸痛 ¹	不常見
	肌肉痛	罕見
	生長遲緩 ¹	非常罕見
腎臟與泌尿異常	排尿疼痛 ¹ 、尿液滯留 ¹	不常見
	腎炎 ¹	罕見
全身性異常與給藥部位狀況	疲累 ¹ 、無力 ¹	不常見
	周邊水腫 ¹	非常罕見
生殖系統和乳房異常	良性前列腺增生症	罕見
檢驗數據	C-反應蛋白上升 ¹ 、血小板數目上升 ¹ 、游離脂肪酸上升 ¹ 、血中胰島素上升 ¹ 、血中酮體上升 ¹ 、血中皮質醇下降 ¹	不常見
	血壓上升 ¹ 、血壓下降 ¹	罕見
	骨密度下降 ¹	非常罕見

¹ 在至少一種個別成分的產品特性摘要 (SmPC) 中曾通報，但是在 Trimbow 臨床發展計畫中未曾觀察到的不良反應

在所觀察到的不良反應中，使用以下藥物時常伴隨出現下列不良反應：

Beclometasone dipropionate：肺炎、口腔真菌感染、下呼吸道真菌感染、發聲障礙、喉嚨刺激、高血糖、精神異常、血中皮質醇下降。

Formoterol：低血鉀、高血糖、顫抖、心悸、肌肉痙攣、心電圖 QT 間期延長、血壓上升、血壓下降、心房顫動、心搏過速、頻脈心律不整、心絞痛（穩定型與不穩定型）、心室性期外收縮、竇性節律。

Glycopyrronium：青光眼、心房顫動、心搏過速、心悸、口乾、齧齒、排尿疼痛、尿液滯留、泌尿道感染。

疑似不良反應的通報

藥品上市後，疑似不良反應的通報有其重要性，如此能對藥品的效益/風險特性持續進行監測。專業醫療人員必須針對任何疑似不良反應，透過全國通報系統進行通報(不良反應通報中心聯絡方式，電話：02-23960100)。

4.9 藥物過量

Trimbow 使用過量可能產生由個別成分作用造成的徵象與症狀，包括其他 β_2 -致效劑或抗膽鹼藥物使用過量時所見，且與吸入型皮質類固醇已知同類效應一致的徵象與症狀（參見第 4.4 節）。若發生用藥過量，針對病人的症狀應給予支持性治療，並於必要時實施適當的監測。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

治療用藥分類：阻塞性呼吸道疾病用藥，腎上腺素、抗膽鹼藥物與類固醇的三種合併藥物。
ATC 碼：R03AL09。

作用機轉與藥效學效果

Trimbow 採用溶液劑型，內含 beclometasone dipropionate、formoterol 和 glycopyrronium，可釋出質量中位數氣動粒徑 (MMAD) 平均約為 1.1 微米的超細氣膠，使三種成分發生共同沈降。Trimbow 的氣膠粒子平均而言遠小於非超細劑型所送出的粒子。在 beclometasone dipropionate 方面，這使其藥效強於具有非超細粒子大小分布特性的劑型 (Trimbow 中的 100 微克超細 beclometasone dipropionate，相當於非超細劑型中的 250 微克 beclometasone dipropionate)。

Beclometasone dipropionate

以吸入方式投予 beclometasone dipropionate 建議劑量時，會在肺內產生糖皮質素的抗發炎作用。糖皮質素廣泛用於抑制慢性阻塞性肺病等慢性呼吸道發炎疾病中的發炎作用。其作用方式是與細胞質中的糖皮質素受體結合，使得可轉譯出抗發炎蛋白之基因的轉錄作用增強。

Formoterol

Formoterol 是一種選擇性 β_2 -腎上腺素致效劑，對呼吸道發生可逆性阻塞的病人，能產生支氣管平滑肌鬆弛作用。支氣管擴張效應會在吸入後 1 至 3 分鐘內迅速出現，而且單次給藥後能維持 12 小時。

Glycopyrronium

Glycopyrronium 是一種高親和力的長效型毒蕈鹼受體拮抗劑 (抗膽鹼藥物)，吸入時可作為慢性阻塞性肺病的支氣管擴張療法。Glycopyrronium 的作用方式是阻斷乙酰膽鹼對呼吸道平滑肌細胞的支氣管收縮作用，藉此使呼吸道舒張。Glycopyrronium bromide 是一種高親和力的毒蕈鹼受體拮抗劑，研究已證實其對人類 M3 受體相較於人類 M2 受體的選擇性超過 4 倍。

臨床療效和安全性

在慢性阻塞性肺病病人中進行的第三期臨床發展計畫包含兩項 52 週活性藥物對照試驗。TRILOGY 試驗曾對 Trimbow，與 beclometasone dipropionate 和 formoterol 100/6 微克每天兩次、每次吸入兩劑的固定劑量併用作比較 (1,368 名病人接受隨機分配)。TRINITY 試驗則對 Trimbow 與 tiotropium 18 微克吸入粉末硬膠囊 (每天一次、每次吸入一劑) 作比較；另外，試驗還對 beclometasone dipropionate 和 formoterol 100/6 微克的固定劑量併用 (每天兩次、每次吸入兩劑) 加上 tiotropium 18 微克吸入粉末硬膠囊 (每天一次、每次吸入一劑) 所組成的臨時三藥併用療法，作療效的比較 (2,691 名病人接受隨機分配)。兩項試驗的對象都是有慢性阻塞性肺病之臨床診斷、患有重度至極重度氣流受阻 (FEV_1 小於預測值的 50%)、症狀以慢性阻塞性肺病評估測驗 (COPD Assessment Test, CAT) 評為 10 分以上，且前一年內曾有至少一次慢性阻塞性肺病發作的病人。在這兩項試驗中，使用 AeroChamber Plus 輔助器的病人比例都約為 20%。

減少慢性阻塞性肺病的發作

相較於 beclometasone dipropionate 和 formoterol 的固定劑量併用，Trimbow 使 52 週內的中度/重度發作率下降 23% (發作率：每人/年 0.41 比上 0.53 起事件； $p = 0.005$)。相較於 tiotropium，Trimbow 使 52 週內的中度/重度發作率下降 20% (發作率：每人/年 0.46 比上 0.57 起事件； $p = 0.003$)。相較於 tiotropium，Trimbow 也使重度發作 (即排除中度發作) 率下降 32% (發作率：每人/年 0.067 比上 0.098 起事件； $p = 0.017$)。以 Trimbow 與臨時三藥併用作比較時，並未觀察到任何差異 (中度/重度發作率：每人/年 0.46 比上 0.45 起事件)。另外，相較於 beclometasone dipropionate 和 formoterol 的固定劑量併用，以及相較於 tiotropium，Trimbow 都顯著延長了首次發作前所經時間 (危險比分別為 0.80 和 0.84； p 值分別為 0.020 和 0.015)，且 Trimbow 與臨時三藥併用之間沒有差異 (危險比 1.06)。慢性阻塞性肺病發作的定義為經過醫療人員之評估後，需給予病人全身性皮質類固醇、抗生素或住院治療，或合併以上處置來治療其呼吸道症狀的惡化。當病人被評估需要給予全身性皮質類固醇和/或抗生素時被歸類為中度發作，需要住院治療或導致死亡時則被歸類為重度發作。

對肺功能的影響

用藥前 FEV₁

相較於 beclometasone dipropionate 和 formoterol 的固定劑量併用，Trimbow 在治療 26 週後使得用藥前 FEV₁ 改善 81 mL，在治療 52 週後則改善 63 mL。相較於 tiotropium，Trimbow 在治療 26 週後使得用藥前 FEV₁ 改善 51 mL，在治療 52 週後則改善 61 mL。這些改善都達到統計上顯著 ($p < 0.001$)。

以 Trimbow 與臨時三藥併用作比較時，並未觀察到任何差異（治療 52 週後，用藥前 FEV₁ 的差異為 3 mL）。

用藥後 2 小時的 FEV₁

相較於 beclometasone dipropionate 和 formoterol 的固定劑量併用，Trimbow 在治療 26 週後使得用藥後 2 小時的 FEV₁ 顯著改善 117 mL ($p < 0.001$)，在治療 52 週後則改善 103 mL。這項評估指標只在 TRILOGY 試驗中測量。

吸氣容積 (IC)

相較於 tiotropium，Trimbow 在治療 26 和 52 週後，分別使 IC 顯著改善 39 mL 和 60 mL。以 Trimbow 與臨時三藥併用作比較時曾觀察到類似的效果。這項評估指標只在 TRINITY 試驗中測量。

症狀結果

Trimbow 在治療 26 週後使呼吸困難（以過渡呼吸困難指數 [Transition Dyspnoea Index, TDI] 局部分數）相較於基期顯著改善（改善 1.71 單位； $p < 0.001$ ），但與 beclometasone dipropionate 和 formoterol 之固定劑量併用之間的校正後平均差異並未達到統計上顯著（0.21 單位； $p = 0.160$ ）。一項反應者分析顯示，使用 Trimbow 治療 26 週後，相較於 beclometasone dipropionate 和 formoterol 的固定劑量併用，有較高的病人百分比獲得具有臨床意義的改善（局部分數大於或等於 1）（57.4% 比上 51.8%）。TDI 只在 TRILOGY 試驗中測量。

在生活品質的改善方面（以聖喬治呼吸問卷 [Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ] 總分測量），Trimbow 也在數值上優於 beclometasone dipropionate 和 formoterol 的固定劑量併用，並且優於 tiotropium。一項反應者分析顯示，使用 Trimbow 治療 26 週和 52 週後，相較於 beclometasone dipropionate 和 formoterol 的固定劑量併用以及相較於 tiotropium，有較高的病人百分比獲得具有臨床意義的改善（相較於基期的下降量等於或大於 4）。

兒童族群

Trimbow 不適用於兒童族群。（請參見第 4.2 節）。

5.2 藥物動力學特性

與 Trimbow 有關

Beclometasone dipropionate、formoterol 和 glycopyrronium 的全身性暴露量，曾在一項針對健康受試者進行的藥物動力學試驗中探討。這項試驗以單劑 Trimbow（100/6/25 微克吸入 4 劑，此非市售劑型，所含劑量是 glycopyrronium 已核准劑量的兩倍）或單劑 beclometasone dipropionate/formoterol（100/6 微克吸入 4 劑）加上 glycopyrronium（25 微克吸入 4 劑）之臨時併用療法治療後取得的數據作比較。結果顯示 beclometasone dipropionate 主要活性代謝產物（beclometasone-17-monopropionate）與 formoterol 的最大血漿濃度和全身性暴露量，在施用固定或臨時併用療法後相近。在 glycopyrronium 方面，最大血漿濃度在施用固定或臨時併用療法後相近，而全身性暴露量則是以施用 Trimbow 後稍高於臨時併用療法。這項試驗也藉由比較施用單劑臨時併用療法或單劑個別成分（beclometasone dipropionate/formoterol 或 glycopyrronium）後取得的藥物動力學數據，探討 Trimbow 各活性成分之間可能存在的藥物動力學交互作用。結果沒有明確的證據顯示藥物動力學交互作用存在，但臨時併用療法顯示 formoterol 和 glycopyrronium 濃度在用藥後不久短暫稍高於施用個別成分的情況。值得注意的是，市面上沒有劑型為壓力式定量吸入器（PK 試驗所使用者）的個別成分 glycopyrronium。

針對多項試驗進行比較後顯示，beclometasone 17-monopropionate、formoterol 和 glycopyrronium 的藥物動力學特性在慢性阻塞性肺病病人與健康受試者中相近。

輔助器的影響

在慢性阻塞性肺病病人中搭配 AeroChamber Plus 輔助器使用 Trimbow，曾提高進入肺內的 beclometasone 17-monopropionate、formoterol 和 glycopyrronium 藥量（最大血漿濃度分別提高 15%、58% 和 60%）。總全身暴露量（以 AUC_{0-t} 測量）在 beclometasone 17-monopropionate（37%）和 formoterol（24%）方面為稍微下降，而在 glycopyrronium 方面則為上升（45%）。亦請參見第 4.4 節。

腎功能不全的影響

Beclometasone dipropionate、其代謝產物 beclometasone 17-monopropionate 和 formoterol 的全身暴露量（ AUC_{0-t} ），不受輕度至重度腎功能不全影響。在 glycopyrronium 方面，在罹患輕度和中度腎功能不全的受試者中也沒有影響。不過在罹患重度腎功能不全（腎絲球過濾率低於 30 mL/min/1.73 m²）的受試者中曾觀察到總全身性暴露量最多上升 2.5 倍，這是因為尿中排泄量顯著下降（glycopyrronium 的腎臟清除率下降約 90%）。以藥物動力學模型進行的模擬顯示，即使當共變項處於極端數值時（體重低於 40 kg，同時腎絲球過濾率低於 27 mL/min/1.73 m²），Trimbow 活性物質的暴露量仍維持在共變數數值為中位數之典型病人的大約 2.5 倍範圍內。

與 beclometasone dipropionate 有關

Beclometasone dipropionate 是一種前驅藥物，對糖皮質素受器具有微弱的結合親和力，經酯酶作用水解形成活性代謝產物 beclometasone-17-monopropionate；該代謝產物具有比前驅藥物 beclometasone dipropionate 藥效更強的局部抗發炎作用。

吸收、分布與生物轉化

吸入的 beclometasone dipropionate 快速經由肺部吸收；吸收前受到存在於大部分組織的酯酶作用，會大量轉化為 beclometasone-17-monopropionate。此活性代謝產物的全身性利用率來自於肺部（36%），以及吞服劑量的胃腸道吸收作用。Beclometasone dipropionate 經吞入後的生體可用率可忽略不計；然而進入血液循環前轉化為 beclometasone 17-monopropionate 的部分，佔吸收成為活性代謝產物之劑量的 41%。隨著吸入劑量提高，全身性暴露量也呈現接近線性的增加。吸入藥物後的絕對生體可用率，分別是 beclometasone dipropionate 原型與 beclometasone 17-monopropionate 名義劑量的大約 2% 與 62%。靜脈給藥後 beclometasone dipropionate 及其活性代謝產物的分布特性為具有高的血漿清除率（分別為 150 及 120L/h），而且在穩定狀態下 beclometasone dipropionate 的分布體積較小（20L），其活性代謝產物的組織分布體積較大（424L）。與血漿蛋白結合的比率略高。

排除

糞便排泄為清除 beclometasone dipropionate 的主要途徑，大部份呈極性代謝物的形式。Beclometasone dipropionate 與其代謝產物的腎臟排泄量，得忽略不計。Beclometasone dipropionate 及 beclometasone 17-monopropionate 的末相排除半衰期（terminal elimination half-life），分別為 0.5 小時與 2.7 小時。

肝功能不全病人

目前尚未就肝功能不全病人體內的 beclometasone dipropionate 藥物動力學特性進行任何研究；不過，由於 beclometasone dipropionate 會藉由存在於腸液、血清、肺與肝臟的酯酶進行非常快速的代謝，產生極性較高的產物 beclometasone 21-monopropionate、beclometasone 17-monopropionate 與 beclometasone，因此並不預期肝功能不全會改變 beclometasone dipropionate 的藥物動力學與安全特性。

與 formoterol 有關

吸收與分布

Formoterol 吸入後，可同時從肺部與胃腸道吸收。利用定量吸入器（MDI）給藥後，吸入劑量被吞下的部分可能介於 60% 與 90% 之間。吞下部分至少有 65% 由胃腸道吸收。原型活性物質的最高血漿濃度，出現於口服後的 0.5 至 1 小時內。Formoterol 與血漿蛋白結合的比率為 61-64%，其中 34% 與白蛋白結合。在治療劑量所達到的濃度範圍下，並不會出現結合的飽和狀態。口服後測定的排除半衰期為 2-3 個小時。吸入 12 至 96 微克 formoterol 後，formoterol 的吸收曲線呈線性。

生物轉化

Formoterol 的代謝路徑眾多，最重要的是在苯酚基（phenolic hydroxyl group）直接形成共軛結合。葡萄糖醛酸結合物不具活性。另一個主要路徑是在 O-去甲基反應後，與酚 2'-羥基（phenolic 2'-hydroxyl group）形成共軛結合。細胞色素 P450 的同功異構酶 CYP2D6、CYP2C19 與 CYP2C9，參與了 formoterol 的 O-去甲基反應。肝臟似為最主要的代謝部位。Formoterol 在治療濃度下，不會抑制 CYP450 酵素的作用。

排除

從乾粉吸入器單次吸入後，formoterol 的尿液累積排泄量，在 12-96 微克的劑量範圍間呈線性增加。平均來說，formoterol 的原型與總排泄量，分別為投入劑量的 8% 與 25%。依據 12 位健康受試者吸入單一劑量 120 微克後所測得的血漿濃度，算出平均末相排除半衰期為 10 個小時。(R,R)- 及 (S,S)- 鏡像異構物，分別約佔尿液中原型活性物質的 40% 與 60%；這兩種鏡像異構物的相對比例，在研究的劑量範圍間保持不變，而且沒有證據顯示反覆給藥將令某種鏡像異構物的相對累積比例超過另一種。健康受試者口服藥物後（40 至 80 微克），從尿中回收的原型活性物質為投予劑量的 6% 至 10%，葡萄糖醛酸結合物則達投予劑量的 8%。口服 formoterol 時，總計 67% 的劑量經尿液排泄（主要以代謝產物形式），剩餘部份則經糞便排泄。Formoterol 的腎臟清除率為 150 ml/min。

肝功能不全病人

目前尚無肝功能不全病人體內的 formoterol 藥物動力學研究；不過由於 formoterol 主要是經由肝臟代謝排除，因此可預期重度肝功能不全病人的 formoterol 暴露量會增加。

與 glycopyrronium 有關

吸收與分布

Glycopyrronium 有四級銨結構，因而限制其在生物膜之間的通透，導致此成分的胃腸道吸收緩慢、變異性高且不完全。吸入 glycopyrronium 後肺部生體可用率為 10.5%（有攝入活性碳），而絕對生體可用率為 12.8%（未攝入活性碳），由此證明胃腸道吸收有限，代表有超過 80% 的 glycopyrronium 全身暴露量來自肺部吸收。在慢性阻塞性肺病病人中，利用壓力式定量吸入器以每天兩次、每次 12.5 至 50 微克的劑量反覆吸入後，glycopyrronium 展現出線性藥物動力學特性，且穩定態下幾乎沒有全身累積現象（中位數累積比為 2.2-2.5）。

Glycopyrronium 吸入後的擬分布體積（ V_z ）比靜脈（i.v.）輸注時來得高（6420 L 比上 323 L），代表吸入後的排除作用較慢。

生物轉化

體外環境下（人類、犬隻、大鼠、小鼠和兔隻肝臟微粒體和肝細胞），glycopyrronium 的代謝模式在不同物種之間相近，且主要代謝反應是苯環或環戊烷環上的羥基化作用。研究發現 CYP2D6 是唯一負責代謝 glycopyrronium 的酵素。

排除

在健康自願者中，glycopyrronium 的平均排除半衰期在靜脈注射後是大約 6 小時；而在慢性阻塞性肺病病人吸入後，穩定態下是 5 到 12 小時。進行單次 glycopyrronium 靜脈注射後，劑量中有 40% 在 24 小時內經由尿液排出。在以每天兩次的頻率反覆施用吸入型 glycopyrronium 的慢性阻塞性肺病病人中，劑量中排入尿中的部分在穩定態下為 13.0% 到 14.5%。平均腎臟清除率在所測試的各種劑量之間都相近，在單次吸入與多次吸入之間也相近（範圍：281-396 mL/min）。

5.3 臨床前安全資料

根據安全性藥理學、重覆劑量毒性和生殖發育毒性等傳統試驗的結果，非臨床資料顯示此藥對人體無特殊危害。

安全性藥理學

在對裝上測距儀的犬隻進行的吸入試驗中，心血管系統是 Trimbow 急性效果主要影響的系統（心跳速率上升、血壓下降、較高劑量下的心電圖變化）；這些效果很可能主要與 formoterol 的 β_2 -腎上腺素能作用和 glycopyrronium 的抗毒蕈鹼作用有關。並無證據顯示此三種成分的併用相較於個別成分產生了額外加成效果。

重覆劑量毒性

在大鼠和犬隻中最長使用 Trimbow 13 週進行的反覆吸入試驗中，主要觀察到的變化是與對免疫系統的影響（很可能肇因於 beclometasone dipropionate 及其活性代謝產物 beclometasone-17-monopropionate 的全身性皮質類固醇效應）和對心血管系統的影響（很可能與 formoterol 的 β_2 -腎上腺素能作用和 glycopyrronium 的抗毒蕈鹼作用有關）有關。三種成分的併用，其毒物學特性反映出個別活性成分的毒物學特性，未有毒性的顯著增加，也沒有意外的發現。

生殖發育毒性

一般認為 beclometasone dipropionate/beclometasone-17-monopropionate 是大鼠中生殖毒性的成因，例如受孕率、生育指數、早期胚胎發育參數（著床流失）的下降、骨化的延後，以及臟器變異發生率的上升；而安胎和抗毒蕈鹼效果（歸因於 formoterol 的 β_2 -腎上腺素能作用和 glycopyrronium 的抗毒蕈鹼作用）則在晚期妊娠期和/或早期泌乳期影響懷孕大鼠，導致幼鼠夭折。

基因毒性

Trimbow 的基因毒性未曾接受評估；不過，個別活性成分在傳統檢測系統中並無基因毒性的作用。

致癌性

過去未曾以 Trimbow 進行致癌性試驗。不過，在一項 104 週的大鼠吸入致癌性試驗和一項針對基因轉殖 Tg.rasH2 小鼠進行的 26 週口服致癌性試驗中，glycopyrronium 未展現任何致癌可能性，而且在大鼠中以 beclometasone dipropionate 和 formoterol 進行之長期試驗的已發表數據並未指出具有臨床意義的致癌可能性。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

Ethanol anhydrous
Hydrochloric acid
Norflurane（推進劑）

6.2 不相容之物質

不適用。

6.3 保存期限

未開封的保存期限為 22 個月，儲存條件為 2°C-8°C。

6.4 藥物存放特別注意事項

未開封：保存於 2°C-8°C

開封後：可保存於 25°C 以下（最長可存放 4 個月）。

請勿冷凍。

請勿暴露於超過 50°C 的溫度中。

請勿刺穿加壓容器。

關於使用期間的保存條件，請見第 6.3 節。

6.5 容器性質與內容物

加壓容器（有鋁塗層）內有流量控制閥。加壓容器置於聚丙烯吸入器內，後者由一吸嘴和一劑量計數器（每個加壓容器可使用 120 劑），並附上聚丙烯吸嘴蓋。

包裝規格：內含一個 120 劑容器的包裝。

6.6 廢棄處理和其他操作之特別注意事項

任何未用畢的藥品或廢棄物均應遵循當地規定廢棄處理。

藥師注意：

請將向病人發放藥物的日期填寫在包裝上。

使用說明

吸入器準備作業

第一次使用吸入器之前，病人應釋放一劑藥物至空氣中，以確保吸入器妥善運作（準備作業）。完成準備作業之前，計數器/指示器應顯示 121。完成準備作業後，計數器/指示器應顯示 120。

使用吸入器

自吸入器吸入藥物時，病人應挺直身子站著或坐著。應遵從下列步驟。注意：步驟 2 到步驟 5 不要太快完成：

1. 病人應取下吸嘴的保護蓋，並確認吸嘴乾淨，沒有灰塵和髒汙或任何其他異物。
2. 病人應在舒適度許可範圍內盡量緩慢吹出一大口氣，將肺內空氣排出。
3. 病人應垂直握著吸入器（本體朝上），並將吸嘴置於上下排牙齒之間，勿咬住吸嘴。接著應以嘴唇包住吸嘴，舌頭平躺於吸嘴下方。
4. 同一時間，病人應由嘴巴緩慢吸一大口氣，直到肺臟充滿空氣為止（應花上大約 4-5 秒）。在開始吸氣後不久，病人應牢牢按壓加壓容器頂部，以送出一劑藥。
5. 接著病人應在舒適度許可範圍內屏氣最久的時間，然後取下嘴巴上的吸入器，緩慢吐氣。病人不得對吸入器吐氣。
6. 接著病人應檢查劑量計數器或劑量指示器，確認它有相對應的變動。

若要吸入第二劑，病人應使吸入器保持垂直約 30 秒，然後重複步驟 2 到步驟 6。

如果吸入後從吸入器或嘴巴側邊出現氣霧，應從步驟 2 開始重複進行上述流程。

使用後，病人應蓋上吸入器的吸嘴保護蓋，並檢查劑量計數器或劑量指示器。

吸入後，病人應以水潤洗口腔或漱口（不可吞下），或者刷牙（參見第 4.2 節和第 4.4 節）。

何時應取得新的吸入器

應建議病人在劑量計數器或指示器顯示數字 20 時取得新的吸入器。病人應在計數器或指示器顯示為 0 時停止使用該吸入器，因裝置內剩餘的任何藥量可能不足以輸送完整的一劑藥物。

適用於特定病人族群的額外說明

針對手部無力的病人，用雙手握住吸入器可能比較輕鬆。因此，應將食指放在加壓容器頂部，並將雙手拇指放在吸入器底部。

病人如果發現自己很難將氣膠致動(aerosol actuation)與吸氣同步化，可搭配使用 AeroChamber Plus 輔助器裝置，請注意輔助器使用前須妥善清潔(清潔方式請見仿單)。醫師或藥師應指導病人如何正確使用和保養吸入器與輔助器，並檢查其操作技巧，確保活性物質吸入後有理想的肺內輸送量。使用 AeroChamber Plus 的病人透過輔助器緩慢、連續深吸一口氣，在致動與吸入之間不作任何延遲，即可達成上述目標。或者，病人也可以依照輔助器仿單指示單純在致動後（透過嘴巴）吸氣並吐氣，即可吸入活性物質。請參見第 4.4 節和第 5.2 節。

清潔

定期清潔吸入器時，病人應每週取下吸嘴的蓋子，並以乾布擦拭吸嘴內外。病人不得將加壓容器自致動器上拆下，也不得用水或其他液體清潔吸嘴。

喘寶定量吸入器使用說明

A. 測試您的吸入器

第一次使用吸入器之前，你應測試吸入器以確保它正常運作，說明如下。

1. 根據開立給您的容器大小，請確認劑量計數器的讀數 121
2. 取下吸嘴的保護蓋
3. 垂直握著您的吸入器，吸嘴在下方
4. 使吸嘴朝向遠離您的方向，然後用力按下壓力式容器，以釋放一劑藥物
5. 檢查劑量計數器。如果您是第一次測試吸入器，計數器應該會有以下讀數：

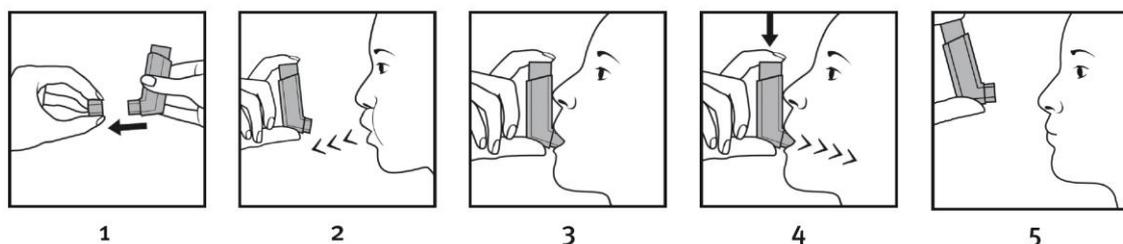
- 當您使用可送出 120 劑藥物的容器時



B. 如何使用您的吸入器

吸入時請處於站姿或坐姿。

重要事項：步驟 2 至步驟 5 請勿太快完成。



1. 取下吸嘴的保護蓋，並確認吸嘴乾淨，沒有灰塵和髒汙。
 2. 盡量緩慢吹出一大口氣，將肺內空氣排出。
 3. 垂直握著吸入器（吸嘴在下），並將吸嘴置於兩排牙齒之間，勿咬住吸嘴。接著以嘴唇包住吸嘴，舌頭平躺於吸嘴下方。
 4. 從嘴巴緩慢吸一大口氣，直到肺臟充滿空氣為止（應花上大約 4-5 秒）。在開始吸氣後不久，請用力按壓壓力式容器頂部，以送出一劑藥物。
 5. 在許可範圍內屏氣最久的時間，最後取下嘴巴上的吸入器，緩慢吐氣。請勿對吸入器吐氣。
 6. 檢查劑量計數器（120 劑）的讀數已經減一。
- 若要吸入第二口，請保持吸入器直立約半分鐘，然後重複步驟 2 到步驟 5。
 - 如果您看見從吸入器頂部或嘴巴側邊出現「氣霧」，這代表 Trimbow 不會依照正常狀況進入您的肺臟。請重新從步驟 2 開始，遵照指示再吸一劑藥物。
 - 使用後，請蓋上保護蓋。
 - 為了避免口腔和喉嚨內發生真菌感染，每次使用吸入器後，請以水潤洗口腔或漱口（不可吞下），或者刷牙。
 - 何時應取得新的吸入器

當計數器顯示數字 20 時，您應取得新的吸入器。當計數器顯示為 0 時，請停止使用該吸入器，因吸入器內剩餘的任何藥量可能不足以輸出完整的一劑藥物。

- 如果您手部無力，用雙手握住吸入器可能比較輕鬆：請將雙手食指放在吸入器上半部，並將雙手拇指放在吸入器下半部。
- 如果您發現自己很難在開始吸氣時使用吸入器，可以搭配使用 AeroChamber Plus 輔助器裝置。請向您的醫師或藥師詢問此裝置。

C. Trimbow 吸入器的清潔

您應每週清潔吸入器一次。

1. 請勿從吸入器取下壓力式容器，也不得用水或其他液體清潔吸入器。
2. 朝遠離吸入器的方向拉扯，將保護蓋從吸嘴上取下。
3. 以乾淨的乾布或紙巾，擦拭吸嘴內部和外部以及吸入器本身。
4. 蓋上吸嘴保護蓋。

D. 若您過量使用 Trimbow

請務必遵照醫師的建議用藥。如未與醫師討論，請勿使用超過開立給您的劑量。

如果您過量使用 Trimbow，有可能發生 4.8 節所述的不良反應。

如果您已過量使用 Trimbow，以及如果發生任何症狀，請告知您的醫師。您的醫師可能會進行一些血液檢測。

如果您有其中任何症狀，請告知您的醫師。

E. 若您忘記使用 Trimbow

請在您想起來後盡快用藥。如果已經快到您吸入下一劑藥物的時間，請勿吸入您漏掉的劑量，只要在正確時間吸入下一劑藥物即可。請勿吸入兩倍劑量。

F. 若您停用 Trimbow

請務必每天使用 Trimbow。即使您覺得病情好轉或者沒有症狀，仍請您不要停用 Trimbow 或調降劑量。如果您想要這麼做，請先與醫師討論。

如果您對此藥品的使用還有任何問題，請洽詢您的醫師或藥師

製造廠名稱：Chiesi Farmaceutici S.p.A.

製造廠地址：Via S. Leonardo 96, Parma, Italy

藥商名稱：友華生技醫藥股份有限公司

藥商地址：台北市復興南路一段 368 號 7 樓

電話：02-2755-4881