Nitto

【上市许可持有人】
公司名称：日东电工株式会社/Nitto Denko Corporation
公司地址：1-1-2 Shimohozumi, Ibaraki, Osaka 567-8680, Japan
网址：https://www.nitto.com

【生产企业】
生产厂名称：日东电工株式会社东北事业所/Nitto Denko Corporation, Tohoku Plant
生产厂地址：101 Sunada, Shimonome, Iwadeyama, Osaki, Miyagi 989-6493, Japan

【分包装企业】
分包装厂名称：深圳万乐药业有限公司
分包装厂地址：深圳国家生物医药产业基地坪山新区兰竹东路万乐药业大厦
邮政编码：518118
公司网址：http://www.wanle.com.cn
电话号码：0755-25878760
传真号码：0755-82260086

Nitto

核准日期：2006年11月22日
修改日期：2007年04月03日
2013年05月02日
2019年12月06日
2021年01月06日
2021年06月08日
2021年10月01日

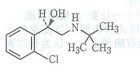
处方药 外

妥洛特罗贴剂说明书

请详细阅读说明书并在医生指导下使用

【药品名称】
通用名称：妥洛特罗贴剂
商品名称：阿米迪/Amiaid
英文名称：Tulobuterol Patch
汉语拼音：Tuoluoteluo Tieji

【成份】
主要成份：妥洛特罗
化学名称：(1RS)-1-(2-Chlorophenyl)-2-(1,1-dimethylethyl) aminoethanol
结构式：



及镜像异构体

分子式：$C_{12}H_{18}ClNO$
分子量：227.73
辅料：聚异丁烯，聚丁烯，脂环类饱和烃树脂

【性状】
本品为白色方形带圆角的黏性贴片，黏性层上覆有白色衬垫。

【适应症】
用于缓解支气管哮喘、急性支气管炎、慢性支气管炎、肺气肿等气道阻塞性疾病所致的呼吸困难等症状。

【规格】
(1)0.5mg/贴 (2)1mg/贴 (3)2mg/贴

【用法用量】
通常，1日1次，以妥洛特罗计算成人为2mg，儿童0.5～3岁以下为0.5mg，3～9岁以下为1mg，9岁以上为2mg，粘贴于胸部、背部及上臂部均可。

【不良反应】
获批准时：601例成人安全性评价对象中，不良反应有76例（12.5%）、85件次，主要是震颤23件(3.8%)、心悸16件(2.7%)、瘙痒感/粘贴部位瘙痒感15件(2.5%)、接触性皮炎15件(2.5%)等。401例儿童安全性评价对象中，不良反应有41例(10.2%)、57件次，主要是发红/粘贴部位发红21件(5.2%)、瘙痒感/粘贴部位瘙痒感19件(4.7%)、接触性皮炎10件(2.5%)等。成人和儿童临床检查值异常变动的分别为49件、7件，主要表现为CK(CPK)升高，分别是24件(10.5%)、4件(2.5%)。

在日本再注册完成时：从使用情况调查来看，1,354例成人安全性评价对象中，不良反应有50例(3.69%)、61件次，主要是心悸9件(0.66%)、震颤7件(0.52%)、接触性皮炎6件(0.59%)、瘙痒/粘贴部位瘙痒8件(0.59%)、发红/粘贴部位发红6件(0.44%)等。1,704例儿童安全性评价对象中，不良反应有29例(1.70%)、37件次，主要是发红/粘贴部位发红9件(0.53%)、接触性皮炎8件(0.47%)、瘙痒/粘贴部位瘙痒6件(0.35%)等。另外，在以成人为对象实施的上市后CK(CPK)相关的特定调查中，859例安全性评价对象中有55例(6.40%)出现CK(CPK)升高。

儿童长期使用时：对儿童长期用药病例的使用结果调查及特定调查中(三个月以上：170例，六个月以上：74例，一年以上：33例)，粘贴部位出现不良反应的有5例、6件次，但没有发现因长期用药引起的迟发型不良反应。

(1)严重不良反应
1) 过敏反应(频率不明)：可引起过敏反应，需密切观察，发现呼吸困难、全身潮红、血管性水肿、荨麻疹等症状时应中止给药，并进行适当的处置。
2) 严重的血清钾值下降：有报告指出，β_2-受体激动剂可使血清钾值严重下降。另外，并用黄嘌呤衍生物、类固醇制剂及利尿剂，可增强β_2-受体激动剂所致的血清钾值下降的作用，因此重症哮喘患者要特别注意。还有，低氧血症增强了血清钾值下降对心律的影响，此时最好监测血清钾值。

(2)其他不良反应

	≥5%	≥0.1%～<5%以下	<0.1%	频率不明
过敏症[注]			皮疹、瘙痒感	荨麻疹
心血管系统		心悸		颜面潮红、心律不齐、心动过速
神经系统		震颤、头痛、头眩	全身乏力、头晕、兴奋、麻木感、腓肠肌痉挛	发热、肌肉僵硬
消化系统		恶心、呕吐	食欲不振、腹泻	胃部不适
肝脏				AST(GOT)升高、ALT(GPT)升高
血液				嗜酸性粒细胞增加
皮肤		粘贴部位瘙痒、粘贴部位发红、接触性皮炎		粘贴部位瘙痒、粘贴部位发变色
其他	CK(CPK)升高	血清钾值下降	胸痛、水肿	口渴、肌痛

注)发现症状时应中止给药

【禁忌】
对本品成分有过敏史的患者。

【注意事项】
1. 慎重用药（以下患者需慎重使用）
(1)运动员慎用。
(2)甲状腺机能亢进的患者〔有症状恶化的危险。〕
(3)高血压患者〔有可能使血压升高。〕
(4)有心脏疾病的患者〔有可能出现心悸、心律不齐等。〕
(5)糖尿病患者〔有糖代谢亢进、血糖升高的危险。〕
(6)特应性皮炎患者〔粘贴部位易出现瘙痒感、发红等症状。〕
(7)老年患者〔参照〔老年用药〕项。〕

2. 主要注意事项
(1)支气管哮喘长期治疗的基本原则是使用吸入型类固醇制剂等抗炎药物，只有在使用了吸入型类固醇制剂等药物后患者症状没有改善或者认为重症患者应同时使用本品和吸入型类固醇制剂等的情况下，才可在使用吸入型类固醇制剂等药物的同时使用本品。由于本品不是吸入型类固醇抗炎制剂的替代药品，因此必须提醒患者、患者家属或其监护人注意，即使患者使用本品后本人感觉症状有所改善，也不可在未得到医生指示的情况下减少或停止使用吸入型类固醇制剂，而单独使用本品。
(2)在支气管哮喘的长期治疗时，要提醒患者、患者家属或其监护人注意，如本品使用过程中出现(哮喘)急性发作，应使用短效β_2-受体激动剂或其它适当的药物。
另外，还要提醒患者、患者家属或其监护人注意：如增加本品的使用量，但疗效仍不明显时，可能是由于哮喘未得到充分治疗，出现这种情况时，有可能会危及患者生命，因此应及时到医疗机构就诊，同时增加吸入型类固醇制剂等药物的用量等，以加强抗炎症治疗。
(3)按用法和用量正确使用未见效时（标准为1～2周），认为不适用本品，请停止使用。另外，儿童使用时，需在正确的使用方法指导下，密切观察使用经过。
(4)持续使用时间超过用法和用量时，可引起心律不齐，此时有引起心脏骤停的危险。因此，需注意不要使用过量。

3. 使用注意
粘贴部位
(1)清洁粘贴部位皮肤，清洁后方可粘贴本品。
(2)为避免刺激皮肤，最好每次变换粘贴部位。
(3)本品可剥离，儿童使用时请贴在手够不到的部位。
(4)动物实验（大鼠）中，贴于损伤皮肤时，出现血药浓度上升，因此请勿贴于创伤面。

4. 保管注意
请将本品放置于内袋中交于患者，使用时请指导患者将药从内袋取出。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
(1)孕妇及有妊娠可能的妇女，在判断治疗的有益性高于危险性时，方可使用。〔妊娠中用药安全性尚未确定。〕
(2)哺乳期妇女使用本品时应避免授乳。
〔动物实验表明（大鼠），药物分布于乳汁。〕

【儿童用药】
(1)未满6个月的婴儿的用药安全性尚未确立(使用经验较少)。
(2)儿童长期给药的安全性尚未确立【使用经验较少（请参考《不良反应》项）】。

【老年用药】
一般老年患者机体功能下降，故需从低用量开始慎重使用。

【药物相互作用】
并用注意（需注意并用）

药品名称	临床症状及处置方法	机理及危险因素
儿茶酚胺制剂 肾上腺素 异丙肾上腺素等	临床症状：心律不齐，视情况有发生心脏骤停的危险。	机理：本品和儿茶酚胺制剂均有刺激交感神经的作用。
黄嘌呤衍生物 茶碱 氨茶碱 二羟丙茶碱等	临床症状：因低钾血症有引起心律不齐的危险。	机理：本品和黄嘌呤衍生物均有使钾分布于细胞内的作用。
类固醇制剂 泼尼松龙 倍他米松 氯化可的松等		机理：类固醇制剂及利尿剂使尿中钾的排泄量增加。
利尿剂 三氯噻嗪 呋塞米 乙酰唑胺等		

【药物过量】
持续使用时间超过用法和用量时，可引起心律不齐，此时有引起心脏骤停的危险。因此，需注意不要使用过量。

【临床试验】
含双盲对比试验在内的国外获批准时有效性评价对象为681例，其临床结果如下所示。

对象	疾病名称	改善率（%）	
		中度改善以上	轻度改善以上
成人	支气管哮喘	56.8（113/199例）	76.9（153/199例）
	急性支气管炎	63.0（29/46例）	91.3（42/46例）

对象	疾病名称	改善率（%）	
		中度改善以上	轻度改善以上
成人	慢性支气管炎	44.8（26/58例）	79.3（46/58例）
	肺气肿	44.4（36/81例）	67.9（55/81例）
儿童	支气管哮喘	65.9（141/214例）	86.4（185/214例）
	急性支气管炎	77.1（64/83例）	89.2（74/83例）
合计		60.1（409/681例）	81.5（555/681例）

中国国内的以支气管哮喘为对象的开放性对照试验的有效性评价对象为106例，其给药4周的肺功能指标晨间PEF及睡前PEF与给药前相比较有所改善，分别提高了24.3L/min与17.8L/min。

【药理毒理】
1. 作用机理
作用于支气管平滑肌的β_2-受体，激活与β_2-受体有紧密关系的腺苷酸环化酶（adenyl cyclase）。由此细胞内腺苷三磷酸（ATP）改变为环腺苷酸（cyclic AMP），显示出支气管扩张的作用。

2. 肺功能改善作用
(1)支气管哮喘患者（成人）就寝前经皮给本品2mg的4周试验表明，与使用前比较，起床时及就寝前的PEF值有明显上升，认为有改善肺功能的效果。
(2)儿童支气管哮喘患者（年龄6个月～15岁）就寝前经皮给本品0.5mg、1mg或2mg的2周试验表明，与使用前比较，起床时及就寝前的PEF值有明显上升，认为有改善肺功能的效果。

3. 支气管扩张作用
对狗及豚鼠经皮给本品，可持续抑制组胺引起的气管狭窄。

4. 对气管肌肉作用的选择性
狗经皮给本品实验表明，不影响心率，有抑制气管狭窄的作用。且表明妥洛特罗有气管肌肉松弛及心房兴奋作用，但对气管肌肉作用的选择性（对β_2-受体的选择性）明显优于异丙肾上腺素、沙丁胺醇、丙卡特罗、非诺特罗（in vitro）。

5. 促进气管纤毛运动及镇咳作用
实验表明盐酸妥洛特罗具有气管纤毛运动促进作用（鸽）及镇咳作用（狗）。

【药代动力学】
本品未在中国受试者中进行人体药代动力学研究，国外研究结果如下：
1. 血清浓度
(1)健康成人
对健康成人24小时单次经皮给药2mg时，血清中药物原形浓度变化及药代动力学参数如图1、表1所示。

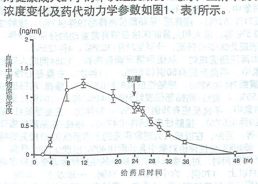


图1 单次经皮给药时的血清中药物原形浓度变化
（健康成人，mean±S.E.）

表1 单次经皮给药时的药代动力学参数（健康成人）

Cmax（ng/ml）	Tmax（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng.hr/ml）	$T_{1/2}$（hr）
1.35±0.08	11.8±2.0	27.79±1.58	5.9±0.6

mean±S.E.，n=5

(2)儿童患者
对支气管哮喘的儿童患者24小时内单次经皮给药，年龄4～9岁（体重18.0～26.5kg）1mg、年龄9～13岁（体重33.0～41.7kg）2mg时，血清中药物原形浓度变化及药代动力学参数如图2，表2所示。

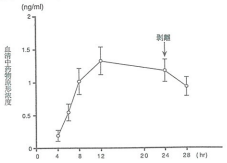


图2 单次经皮给药时的血清中药物原形浓度变化
（儿童患者，mean±S.E.）

表2 单次经皮给药时的药代动力学参数（儿童患者）

Cmax（ng/ml）	Tmax（hr）	AUC_{0-24}（ng.hr/ml）
1.33±0.21	14.0±2.0	27.06±4.24

mean±S.E.，n=6

(3)给药部位
对健康成人24小时单次经皮给妥洛特罗贴剂（3mg）时，血清中药物原形浓度变化及药代动力学参数如图3，表3所示。

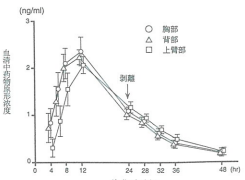


图3 各给药部位的血清中药物原形浓度的变化
（健康成人，mean±S.E.）

（注）本品获得批准的成人1次用量为2mg

表3 各给药部位的药代动力学参数（健康成人）

部位	Cmax（ng/ml）	Tmax（hr）	$AUC_{0-\infty}$（ng.hr/ml）	$T_{1/2}$（hr）
胸部	2.43±0.28	13.3±2.2	53.37±6.76	9.2±1.7
背部	2.30±0.18	11.3±0.7	49.64±3.63	9.4±1.3
上臂部	2.13±0.20	11.3±0.7	48.69±5.44	9.5±1.5

mean±S.E.，n=6

2. 分布
（参考）动物实验的结果
对成熟及幼仔大鼠24小时经皮给^{14}C妥洛特罗贴片10mg/kg时，发现肝脏、肾脏、消化系统等大部分组织的放射能分布高于血液。且可确认向标记部位的气管及肺分布。从各组织中的消失与血药浓度的变化相同。且成熟大鼠及幼仔的组织内浓度变化大致相同。

3. 代谢
对健康成人24小时单次经皮给妥洛特罗贴剂（4mg）时，尿液中主要排泄物为妥洛特罗、3-羟基体、4-羟基体及5-羟基体和其结合体，以及4-羟基-5-甲氧基的结合体。其中妥洛特罗的排泄率最大。
（注）本品获得批准的成人用量为1次2mg

4. 排泄
对健康成人24小时单次经皮给本品2mg时，至给药后3天之内，妥洛特罗的尿中排泄率为5.39%。

5. 其他
血清蛋白结合率：人血清中的血清蛋白结合率为28.1%（in vitro）。

【贮藏】
30℃以下保存。

【包装】
3贴/盒；7贴/盒；14贴/盒

【有效期】
24个月

【执行标准】
进口药品注册标准 JX20190100

【进口药品注册证号】
0.5mg/贴：H20140094
1mg/贴：H20140095
2mg/贴：H20140096