

潤娃易利達 92/22 mcg 乾粉吸入劑
潤娃易利達 184/22 mcg 乾粉吸入劑
RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg Inhalation Powder
RELVAR ELLIPTA 184/22 mcg Inhalation Powder

衛部藥輸字第 026318 號
衛部藥輸字第 027034 號
本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用途

1.1 慢性阻塞性肺病的維持治療

RELVAR ELLIPTA 92/22 是一種吸入性的皮質類固醇/長效型 β_2 腎上腺素作用劑(ICS/LABA)複方製劑，適用於慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療。RELVAR ELLIPTA 92/22 也適用於降低有惡化病史患者之 COPD 惡化。只有 RELVAR ELLIPTA 92/22 每天使用一次的劑量適合用於治療 COPD。

重要使用限制：RELVAR ELLIPTA 並不適用於緩解急性支氣管痙攣。

1.2 氣喘的治療

RELVAR ELLIPTA 是一種 ICS/LABA 複方製劑，適用於治療適合使用吸入型皮質類固醇及長效 β_2 作用劑合併治療的 18 歲及以上氣喘患者。

RELVAR ELLIPTA 應用於使用長期氣喘控制藥物[例如吸入性皮質類固醇(ICS)]時病情控制不佳的患者，或其疾病有必要開始接受一種吸入性皮質類固醇(ICS)和長效型 β_2 腎上腺素作用劑(LABA)合併治療的患者。

重要使用限制

RELVAR ELLIPTA 並不適用於緩解急性支氣管痙攣。

2 用法用量

RELVAR ELLIPTA 應以每天吸入一次的方式投藥，且僅可經口吸入。吸入之後，患者應用水漱口，且不可吞下，這是為了幫助降低發生口咽念珠菌病的風險。

RELVAR ELLIPTA 應每天於相同時間投藥。每 24 小時不可使用 RELVAR ELLIPTA 超過 1 次。

由於部分患者在使用較高劑量時更容易發生不良反應，因此針對所開立的 RELVAR ELLIPTA 含量，不建議採用更高的用藥頻率或更高的吸入次數(每天吸入超過一次)。不論原因為何，使用 RELVAR ELLIPTA 的患者都不可再使用額外的 LABA [參見警語和注意事項(5.3、5.5、5.8、5.12)]。

2.1 慢性阻塞性肺病

RELVAR ELLIPTA 92/22 應以每天吸入一次的方式投藥。最大建議劑量為 RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg (遞送劑量)每天吸入一次(只有該劑量適合用於治療 COPD)。

如果在兩次用藥之間出現呼吸急促症狀，應使用吸入性短效型 β_2 腎上腺素作用劑(救援治療藥物，如 albuterol)，以獲得立即的緩解效果。

2.2 氣喘

建議起始劑量是 RELVAR ELLIPTA 92/22 或 RELVAR ELLIPTA 184/22 每次吸入一單位劑量，每天一次。

選擇 RELVAR ELLIPTA 的起始劑量時，須考量患者的疾病嚴重程度，並以先前接受的氣喘治療為依據，包括 ICS 的使用劑量、目前氣喘症狀的控制情形與未來惡化的風險。

最大建議劑量為 RELVAR ELLIPTA 184/22 (遞送劑量)，每次吸入一單位劑量，每天一次。

藥效出現(定義為平均 1 秒用力呼氣量[FEV₁]相較於基礎值上升 100 毫升)前所經時間的中位數為開始治療後約 15 分鐘。藥效出現前所經時間和症狀緩解程度將因人而異。

若患者對 RELVAR ELLIPTA 92/22 沒有充分的療效反應，將劑量提升至 RELVAR ELLIPTA 184/22 可能使氣喘控制獲得額外的改善。

如果在兩次用藥之間出現氣喘症狀，應使用吸入性短效型 β_2 作用劑(救援治療藥物，如 albuterol)，以獲得立即的緩解效果。

如果先前有效的 RELVAR ELLIPTA 用藥療程已無法提供充分的氣喘控制改善效果，應重新評估療程，且應考慮額外的治療選項(例如：將現行的 RELVAR ELLIPTA 含量換成更高的含量、加上額外的 ICS，開始使用口服型皮質類固醇)。

3 劑型與含量規格

乾粉吸入劑。由淺灰色及淡藍色構成的拋棄式塑膠製吸入器，吸入器中裝有 2 條鋁箔製的貯藥囊送藥帶，每條送藥帶上有 30 個裝有僅供經口吸入用之藥粉的貯藥囊。其中一條送藥帶裝有 fluticasone furoate (每個貯藥囊的調配劑量為 100 mcg 或 200mcg)，另一條送藥帶則裝有 vilanterol (每個貯藥囊的調配劑量為 25 mcg)。另外也有每條送藥帶上有 14 個貯藥囊的醫院用包裝。

每次吸入單劑 RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg 可提供 fluticasone furoate 92 mcg 及 vilanterol 22 mcg 的遞送劑量，相當於吸入器內 fluticasone furoate 100 mcg 及 vilanterol 25 mcg 之調配劑量。

每次吸入單劑 RELVAR ELLIPTA 184/22 mcg 可提供 fluticasone furoate 184 mcg 及 vilanterol 22 mcg 的遞送劑量，相當於吸入器內 fluticasone furoate 200 mcg 及 vilanterol 25 mcg 之調配劑量。

除非另外註明，否則下文中所提及的 RELVAR ELLIPTA 或 fluticasone furoate/vilanterol 的劑量皆指調配劑量 (100/25 mcg 或 200/25 mcg)。

4 禁忌

RELVAR ELLIPTA 禁用於下列狀況：

- 作為重積性氣喘(status asthmaticus)或其他急性 COPD 或氣喘發作且必須採取強效治療措施的第一線療法[參見警語和注意事項(5.2)]。
- 有嚴重乳蛋白過敏問題，或已證實對 fluticasone furoate、vilanterol 或本品之任何賦

形劑過敏[參見警語和注意事項(5.11)、性狀說明(11)]。

5 警語和注意事項

5.1 嚴重氣喘相關事件 - 住院、插管、死亡

使用 LABA 做為氣喘的單一治療藥物(未併用 ICS)會導致發生氣喘相關死亡的風險升高 [參見 *Salmeterol* 多中心氣喘研究試驗 (SMART)]。從對照性臨床試驗中獲得的資料也顯示，在兒童與青少年患者中，使用 LABA 做為單一治療藥物會升高氣喘相關住院的風險。這些發現被視為是 LABA 單一療法的類別作用。大型臨床試驗的資料顯示，合併使用固定劑量的 LABA 與 ICS 時，和單獨使用 ICS 相比，並未明顯增加發生嚴重氣喘相關事件(住院、插管、死亡)的風險(參見使用吸入性皮質類固醇/長效型 β_2 腎上腺素作用劑時的嚴重氣喘相關事件)。

使用吸入性皮質類固醇/長效型 β_2 腎上腺素作用劑時的嚴重氣喘相關事件

有 4 項大型、26 週、隨機、雙盲、活性藥物對照性臨床安全性試驗曾針對氣喘患者評估相較於單獨使用 ICS，合併使用固定劑量之 LABA 與 ICS 時發生嚴重氣喘相關事件的風險。其中 3 項試驗係納入成人及 12 歲以上的青少年受試者：1 項針對 budesonide/formoterol 與 budesonide 進行比較的試驗，1 項針對 fluticasone propionate/salmeterol 乾粉吸入劑與 fluticasone propionate 乾粉吸入劑進行比較的試驗，以及 1 項針對 mometasone furoate/formoterol 與 mometasone furoate 進行比較的試驗。第 4 項試驗則是納入 4 至 11 歲的兒童受試者，針對 fluticasone propionate/salmeterol 乾粉吸入劑與 fluticasone propionate 乾粉吸入劑進行比較。這 4 項試驗的主要安全性指標皆為嚴重氣喘相關事件(住院、插管、死亡)，由一個盲性審查委員會來判定事件是否與氣喘相關。

3 項成人與青少年的試驗設計為排除 2.0 的風險臨界值，兒童的試驗設計為排除 2.7 的風險臨界值。各單項試驗都達到其預設的目標，也都證實了 ICS/LABA 與單獨使用 ICS 相比較的不劣性。一項針對這 3 項成人與青少年試驗所進行的統合分析顯示，合併使用固定劑量的 ICS/LABA 時，和單獨使用 ICS 相比，並未明顯增加發生嚴重氣喘相關事件的風險(表 1)。這些試驗的目的並非為了排除 ICS/LABA 相較於 ICS 的所有嚴重氣喘相關事件風險。

表 1. 12 歲以上之氣喘患者中的嚴重氣喘相關事件統合分析

	ICS/LABA (n = 17,537) ^a	ICS (n = 17,552) ^a	ICS/LABA vs. ICS 風險比 (95% CI) ^b
嚴重氣喘相關事件 ^c	116	105	1.10 (0.85, 1.44)
氣喘相關死亡	2	0	
氣喘相關插管(氣管插管)	1	2	
氣喘相關住院(留院≥24 小時)	115	105	

ICS=吸入性皮質類固醇，LABA=長效型 β_2 腎上腺素作用劑。

^a 接受隨機分組並使用至少 1 劑研究藥物的受試者。分析時採用計劃性治療。

^b 使用 Cox 比例風險模型，估算第一次事件之發生時間，並分別針對 3 項試驗的基準風險進行分層。

^c 於初次使用研究藥物後 6 個月內或最後一天使用研究藥物後 7 天內(以較晚發生日而定)發生事件的受試者人數。受試者可能會發生一次或更多次的事件，但僅第一次事件會被納入分析。由一個單一的盲性獨立審查委員會來判定事件是否與氣喘相關。

兒童安全性試驗共納入 6,208 位 4 至 11 歲分別接受 ICS/LABA (fluticasone propionate/salmeterol 乾粉吸入劑) 或 ICS (fluticasone propionate 乾粉吸入劑) 治療的兒童受試者。在這項試驗中，有 27/3,107 位 (0.9%) 隨機分配至 ICS/LABA 組的受試者及 21/3,101 位 (0.7%) 隨機分配至 ICS 組的受試者發生嚴重氣喘相關事件。並無發生任何與氣喘相關之死亡或插管的病例。以預設的風險臨界值 (2.7) 為依據，使用 ICS/LABA 時，相較於 ICS，並未明顯增加發生嚴重氣喘相關事件的風險，第一次事件發生時間估計的風險比為 1.29 (95% CI : 0.73 , 2.27)。

Salmeterol 多中心氣喘研究試驗 (SMART) 一項針對在一般氣喘治療中加入 salmeterol 和加入安慰劑進行安全性比較的 28 週安慰劑對照性美國試驗顯示，接受 salmeterol 治療之受試者中的氣喘相關死亡病例有增加的現象 (在 13,176 位使用 salmeterol 治療的受試者中有 13 例，在 13,179 位使用安慰劑治療的受試者中有 3 例；相對風險：4.37 [95% CI : 1.25 , 15.34])。在 SMART 試驗中並未要求使用背景 ICS。發生氣喘相關死亡之風險升高的現象一般認為是 LABA 單一療法的類別作用。

5.2 病情惡化與急性發作

對病情正在快速惡化或發生可能危及生命之發作事件的 COPD 或氣喘患者，不可開始使用 RELVAR ELLIPTA。目前尚未針對急性惡化的 COPD 或氣喘患者進行過 RELVAR ELLIPTA 的研究。在此情況下並不適合開始使用 RELVAR ELLIPTA。

COPD 可能發生為期數小時的急性惡化，或為期數天或更久的慢性惡化。如果 RELVAR ELLIPTA 100/25 已經無法控制支氣管收縮的症狀、病患的吸入性短效型 β_2 腎上腺素作用劑失去效用，或者患者的短效型 β_2 腎上腺素作用劑需要量高於平常，這些可能都是病情惡化的指標。此時應立即針對患者及 COPD 的治療方式進行重新評估。此情況下，將 RELVAR ELLIPTA 100/25 的每日劑量調升至超過建議劑量為不適當之做法。

吸入性短效型 β_2 腎上腺素作用劑的需要量增加是氣喘惡化的指標，此時應立刻重新評估患者並再次檢視氣喘的治療方式，特別考量是否可能需要將現行的 RELVAR

ELLIPTA 含量換成更高的含量、加上額外的 ICS、或開始使用全身性皮質類固醇。患者每天不可吸入超過一次的 RELVAR ELLIPTA。

RELVAR ELLIPTA 不可用於緩解急性症狀，例如用於做為急性支氣管痙攣發作的救援治療藥物。目前尚未進行過使用 RELVAR ELLIPTA 緩解急性症狀的研究，因此不可為此目的而使用額外的劑量。急性症狀應使用吸入性短效型 β_2 作用劑來治療。

開始使用 RELVAR ELLIPTA 治療時，應指示已在規律使用(如一日 4 次)口服或吸入性短效型 β_2 作用劑的患者停止常規使用這些藥物，並且只有在出現急性呼吸症狀時才使用這些藥物來緩解症狀。健康照護人員在處方 RELVAR ELLIPTA 時也應同時處方一種吸入性短效型 β_2 作用劑，並指導患者應如何使用該藥物。

5.3 過度使用 RELVAR ELLIPTA 及與其他長效型 β_2 作用劑併用

RELVAR ELLIPTA 的使用頻率不可超過建議使用頻率，使用劑量不可高於建議劑量，也不可與其他含有 LABA 成分的藥物併用，因為可能會導致用藥過量。曾有在過度使用吸入性擬交感神經作用藥物後發生具臨床意義之心血管影響及死亡的報告。使用 RELVAR ELLIPTA 的患者不可因任何原因而使用另一種含有 LABA 成分(如 salmeterol、formoterol fumarate、arformoterol tartrate、indacaterol)的藥物。

5.4 吸入性皮質類固醇的局部影響

在臨床試驗中，使用 RELVAR ELLIPTA 治療的受試者曾發生口腔及咽部白色念珠菌(*Candida albicans*)局部感染。當發生這類感染時，應使用適當的局部性或全身性(如口服)抗黴菌藥物治療，並可繼續使用 RELVAR ELLIPTA 治療，但有時可能須中斷使用 RELVAR ELLIPTA。建議患者在吸入藥物之後用水漱口，且不可吞下，藉以幫助降低發生口咽念珠菌病的風險。

5.5 肺炎

曾在接受 ICS 治療的 COPD 患者中觀察到肺炎發生率升高的現象，包括須住院治療的肺炎。這些肺炎事件有一部分具有致命性。雖然有一些證據顯示發生肺炎的風險會隨類固醇的劑量增加而升高，但此現象並未在所有的試驗中都獲得確切的證實。

目前並無任何確切的臨床證據顯示 ICS 產品的肺炎風險程度在同類藥物之間存有差異。

醫師應持續注意 COPD 患者是否可能發生肺炎，因為這類感染的臨床表現有部份和 COPD 惡化的症狀相同。

COPD 患者發生肺炎的危險因子包括目前仍在抽菸、較年長、身體質量指數(BMI)偏低、以及患有重度 COPD。

在涵蓋 3,255 位於前一年間曾出現 COPD 惡化現象之中度至重度 COPD 患者的兩項 12 個月試驗中，接受 fluticasone furoate/vilanterol 合併療法治療之受試者通報發生肺炎的比例(50 mcg/25 mcg：6% [48 例/820 位受試者]；100 mcg/25 mcg：6% [51 例/806 位受試者]；或 200 mcg/25 mcg：7% [55 例/811 位受試者])有較接受 vilanterol 25 mcg 治療之受試者(3% [27 例/818 位受試者])高的現象。在接受 vilanterol 或 fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg 治療的受試者中並無任何發生致命性肺炎的病例。有 1 位接受 fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg 治療的受試者及 7 位接受 fluticasone

furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg 治療的受試者發生致命性肺炎(各治療組中的發生率皆 <1%)。

在一項針對 16,568 位患有中度 COPD 及心血管疾病之受試者所進行的中位治療時間為 1.5 年的死亡率試驗中，RELVAR ELLIPTA 100/25 組中的肺炎年發生率為每 100 個病患-年 3.4 例，安慰劑組為 3.2 例，fluticasone furoate 100 mcg 組為 3.3 例，vilanterol 25 mcg 組為 2.3 例。有 13 位接受 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療的受試者、9 位接受安慰劑治療的受試者、10 位接受 fluticasone furoate 100 mcg 治療的受試者及 6 位接受 vilanterol 25 mcg 治療的受試者發生確定可歸因於肺炎的治療中死亡(各治療組中的發生率皆低於每 100 個病患-年 0.2 例)。

5.6 免疫抑制

正在使用會抑制免疫系統之藥物的患者會比身體健康的人更容易發生感染。以水痘和麻疹為例，正在使用皮質類固醇的兒童或成人如果受到感染，其病程可能會更為嚴重甚或致命。對未曾感染這些疾病或未接種適當疫苗的這類兒童或成人，應特別小心避免曝露於感染環境。目前並不確知皮質類固醇的劑量、給藥途徑及療程長短如何影響發生傳播性感染的風險。目前也不確知潛在疾病及/或先前的皮質類固醇治療是否會助長這項風險。如果患者曝露於水痘感染環境，可使用水痘帶狀疱疹免疫球蛋白(VZIG)進行預防性治療。如果患者曝露於麻疹感染環境，可使用混合型肌肉注射用免疫球蛋白(IG)進行預防性治療(VZIG 與 IG 的完整處方資訊請參見個別的仿單內容)。如果發生水痘，可考慮使用抗病毒藥物治療。

對患有活動性或非活動性呼吸道結核病；全身性黴菌、細菌、病毒或寄生蟲感染；或眼部單純疱疹的患者，使用 ICS(如果必須使用)時應謹慎。

5.7 從全身性皮質類固醇轉換治療的患者

對從全身性皮質類固醇轉換成 ICS 的患者必須特別小心，因為在從全身性皮質類固醇轉換成全身吸收量較低之 ICS 的氣喘患者中，曾有於轉換期間及轉換之後因腎上腺功能不全而死亡的病例。在停用全身性皮質類固醇之後，下視丘-腦下垂體-腎上腺(HPA)功能須經過數月才能恢復。

先前一直維持使用 20 毫克以上之 prednisone (或其等效藥物)治療的患者可能最容易發生這種問題，尤其是在他們的全身性皮質類固醇幾乎完全停用的時候。在 HPA 受到抑制的這段時間，患者如果受傷、進行手術或發生感染(尤其是腸胃炎)或其他會伴隨電解質嚴重流失的疾病，可能會出現腎上腺功能不全的徵兆及症狀。雖然 RELVAR ELLIPTA 在這些事件期間可控制 COPD 或氣喘症狀，但在建議劑量下只能提供低於正常生理需求量的全身性糖皮質激素，並且無法提供因應這些緊急事件所需要的礦物皮質激素活性。

在壓力事件、嚴重 COPD 惡化或嚴重氣喘發作期間，應指示已停用全身性皮質類固醇的患者立即重新開始使用口服皮質類固醇(大劑量)，並向他們的醫師尋求進一步的指示。也應囑咐這些患者隨身攜帶一張警示卡，註明他們在壓力事件、嚴重 COPD 惡化或嚴重氣喘發作期間可能須補充全身性皮質類固醇。

須使用口服皮質類固醇的患者在轉換成 RELVAR ELLIPTA 之後應緩慢停用全身性皮質類固醇。在使用 RELVAR ELLIPTA 治療期間，可採取每週將 prednisone 的每日

劑量降低 2.5 毫克的方式來降低 prednisone 的用量。在停用口服皮質類固醇期間，應嚴密監測肺功能(FEV₁ 或尖峰呼氣流速)、β作用劑的使用情形、以及 COPD 或氣喘的症狀。此外，也應觀察患者是否出現腎上腺功能不全的徵兆和症狀，如疲倦、無精打采、虛弱、噁心、嘔吐及低血壓。

患者從全身性皮質類固醇轉換成 RELVAR ELLIPTA 時，可能會使先前被全身性皮質類固醇治療抑制的過敏性疾病(如鼻炎、結膜炎、濕疹、關節炎、嗜伊性疾病)顯露出來。

在停用口服皮質類固醇期間，雖然呼吸功能可繼續維持甚至有所改善，但有些患者可能會出現全身性皮質類固醇戒斷症狀(如關節及/或肌肉疼痛、無精打采、以及憂鬱)。

5.8 腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制

吸入性的 fluticasone furoate 會被吸收進入循環，並可能產生全身活性。在 RELVAR ELLIPTA 的治療劑量下，並未觀察到 fluticasone furoate 對 HPA 造成影響的現象。不過，超過建議劑量或與強效的細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4)抑制劑併用，可能會導致 HPA 功能障礙[參見警語和注意事項(5.9)、藥物交互作用(7.1)]。

由於敏感患者使用 ICS 可能會發生明顯的全身性吸收，因此，應密切觀察使用 RELVAR ELLIPTA 治療的患者是否出現任何全身性皮質類固醇作用的跡象。應特別小心觀察手術後或壓力事件期間的患者是否出現腎上腺反應不足的跡象。

全身性皮質類固醇作用，如腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制(包括腎上腺危象)，可能會出現於少數對這些作用敏感的患者。如果發生這類作用，應緩慢降低 RELVAR ELLIPTA 的用量(和降低全身性皮質類固醇用量的常規步驟一樣)，並應考慮使用其他療法來控制 COPD 或氣喘症狀。

5.9 與強效細胞色素 P450 3A4 抑制劑的藥物交互作用

考慮將 RELVAR ELLIPTA 與 ketoconazole 及其他已知的強效 CYP3A4 抑制劑(如 ritonavir、clarithromycin、conivaptan、indinavir、itraconazole、lopinavir、nefazodone、nelfinavir、saquinavir、telithromycin、troleandomycin、voriconazole)合併投予時應謹慎，因為可能會發生全身性皮質類固醇增加及心血管不良作用升高的現象[參見藥物交互作用(7.1)、臨床藥理學(12.3)]。

5.10 反常性支氣管痙攣

和其他的吸入性藥物一樣，RELVAR ELLIPTA 可能會引發反常性支氣管痙攣，這可能會危及生命。如果在投予 RELVAR ELLIPTA 之後發生反常性支氣管痙攣，應立即使用吸入性短效型支氣管擴張劑治療、立即停用 RELVAR ELLIPTA、並施以替代性治療。

5.11 過敏反應(包括全身性過敏)

投予 RELVAR ELLIPTA 之後可能會發生過敏反應，例如全身性過敏、血管性水腫、皮疹和蕁麻疹。若發生這類反應，請停用 RELVAR ELLIPTA。曾有嚴重乳蛋白過敏患者在吸入其他含有乳糖成分之乾粉產品後發生過敏性反應的報告；因此，有嚴重乳蛋白過敏的患者不可使用 RELVAR ELLIPTA [參見禁忌(4)]。

5.12 心血管影響

和其他的 β_2 作用劑一樣，vilanterol 對某些患者可能會產生具臨床意義的心血管影響，評估的依據包括心搏速率、收縮壓或舒張壓升高，也可能會引發心律不整，如心室上心搏過速與期外收縮。如果發生這類影響，可能須停用 RELVAR ELLIPTA。此外，曾有報告指出， β 作用劑會引發心電圖變化，如 T 波平坦、QTc 間期延長、以及 ST 段下降，但目前並不確知這些發現的臨床意義。過去曾通報與吸入性擬交感神經作用藥物使用過量有關的致死案例。

在健康受試者中，大劑量的吸入性 fluticasone furoate/vilanterol (vilanterol 之建議劑量的 4 倍，亦即全身曝藥量較在 COPD 或氣喘患者中所見者分別高出 12 或 10 倍)會引發具臨床意義的 QTc 間期延長現象，這可能會造成心室性心律不整。因此，和其他的擬交感神經胺類藥一樣，對患有心血管疾病(尤其是冠狀動脈功能不全、心律不整及高血壓)的患者，使用 RELVAR ELLIPTA 時應謹慎。

在一項針對 16,568 位患有中度 COPD 及心血管疾病之受試者所進行的中位治療時間為 1.5 年的死亡率試驗中，RELVAR ELLIPTA 100/25 組中的確定心血管事件(包括心肌梗塞、中風、不穩定型心絞痛、短暫性腦缺血發作、或可歸因於心血管事件的治療中死亡)的年發生率為每 100 個病患-年 2.5 例，安慰劑組為 2.7 例，fluticasone furoate 100 mcg 組為 2.4 例，vilanterol 25 mcg 組為 2.6 例。有 82 位接受 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療的受試者、86 位接受安慰劑治療的受試者、80 位接受 fluticasone furoate 100 mcg 治療的受試者及 90 位接受 vilanterol 25 mcg 治療的受試者發生確定可歸因於心血管事件的治療中死亡(各治療組中的年發生率為每 100 個病患-年 1.2 至 1.3 例)。

5.13 骨質密度降低

曾在長期投予含有 ICS 的產品期間觀察到骨質密度(BMD)降低的現象。在長期影響(如骨折)方面，BMD 小幅變化的臨床意義目前仍然不明。對有骨礦物質含量降低之重大危險因子的患者，例如長時間不活動、有骨質疏鬆症家族史、處於停經後狀態、抽菸、高齡、營養不良、或長期使用會降低骨質之藥物(如抗痙攣劑、口服避孕藥)的患者，應依據已確立的照護標準進行監測與治療。由於 COPD 患者往往都有多種會促使 BMD 降低的危險因子，因此建議在開始使用 RELVAR ELLIPTA 之前先進行 BMD 評估，之後亦應定期評估。如果出現 BMD 明顯降低的現象，且 RELVAR ELLIPTA 仍被認為對該患者的 COPD 治療相當重要，則強烈建議使用藥物來治療或預防骨質疏鬆症。

在針對 3,255 位患有中至重度 COPD 之受試者所進行的重複性 12 個月試驗中，接受 fluticasone furoate/vilanterol 合併療法治療的受試者有 2% 通報發生骨折(50 mcg/25 mcg : 2% [14 例/820 位受試者]；100 mcg/25 mcg : 2% [19 例/806 位受試者]；或 200 mcg/25 mcg : 2% [14 例/811 位受試者])，僅接受 vilanterol 25 mcg 治療之受試者中的通報率則為 <1% (8 例/818 位受試者)。

在一項針對 16,568 位患有中度 COPD 及心血管疾病之受試者所進行的中位治療時間為 1.5 年的死亡率試驗中也有類似的發現。

5.14 青光眼與白內障

曾有 COPD 或氣喘患者在長期使用 ICS 之後發生青光眼、眼內壓升高、白內障及罕見疾病如中心性漿液性脈絡膜視網膜病變(CSCR)的報告。病人出現視覺症狀或長期使用 RELVAR ELLIPTA 時，應考慮將病人轉診給眼科醫師。

5.15 合併症

和所有含有擬交感神經胺成分的藥物一樣，對患有痙攣性疾病或甲狀腺毒症的患者或對擬交感神經胺異常敏感的患者，使用 RELVAR ELLIPTA 時應謹慎。曾有報告指出，靜脈投予相關的 β_2 腎上腺素接受體作用劑 albuterol 會使既有的糖尿病及酮酸血症更加惡化。

5.16 高血糖與低血鉀

曾有病人在使用 RELVAR ELLIPTA 後發生血糖值升高的報告，當病人有糖尿病病史或有糖尿病危險因子時應納入考慮[參見不良反應(6.3)]。

β 腎上腺素作用劑類的藥物可能會使某些患者發生明顯的低血鉀現象(可能是透過細胞內分流的作用)，這可能會引發不利的心血管影響。血鉀降低的現象通常都很短暫，並不須加以補充。在針對 COPD 或氣喘患者進行 RELVAR ELLIPTA 評估的研究中，並無任何證據顯示治療會對血鉀造成影響。

5.17 對生長的影响

經口吸入的皮質類固醇用於兒童和青少年時，可能導致生長速率下降[參見特殊族群之使用(8.4)]。

6 不良反應

使用 LABA 可能會導致：

- 嚴重氣喘相關事件 – 住院、插管、死亡[參見警語和注意事項(5.1)]
- 心血管影響[參見警語和注意事項(5.12)]

使用全身性與局部性皮質類固醇可能會導致：

- 白色念珠菌感染[參見警語和注意事項(5.4)]
- COPD 患者發生肺炎的風險升高[參見警語和注意事項(5.5)]
- 免疫抑制[參見警語和注意事項(5.6)]
- 腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制[參見警語和注意事項(5.8)]
- 骨質密度降低[參見警語和注意事項(5.13)]

由於臨床試驗的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

6.1 慢性阻塞性肺病(COPD)的臨床試驗使用經驗

RELVAR ELLIPTA 的臨床研究計劃共涵蓋超過 24,000 位參與 2 項 6 個月肺功能試驗、2 項 12 個月惡化試驗、一個死亡率試驗及 6 項其他較短期之試驗的 COPD 患者。共有 6,174 位罹患 COPD 的受試者接受至少 1 劑 RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg 的治療，並有 1,087 位受試者接受較高劑量之 fluticasone furoate/vilanterol 的治療。以下的安全性資料係以為期 6 個月及 12 個月的療效確認試驗為依據。在其他試驗中所觀察到的不良反應和在療效確認試驗中所見者大致相同。

6 個月試驗：

表 1 中的 RELVAR ELLIPTA 100/25 相關不良事件發生率係以 2 項安慰劑對照性 6 個月臨床試驗為依據(試驗 1 和 2；受試人數分別為 n=1,224 及 n=1,030)。在 2,254 位受試者

中，有 70% 為男性，並有 84% 為高加索人。其平均年齡為 62 歲，平均吸菸史為 44 包年 (pack years)，並有 54% 經確認為目前仍在吸菸者。在篩檢時，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 48% (範圍：14% 至 87%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁/用力肺活量(FVC)比值為 47% (範圍：17% 至 88%)，平均回復百分比為 14% (範圍：-41% 至 152%)。

受試者每天吸入一次下列藥物：RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200 mcg/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg、fluticasone furoate 100 mcg、fluticasone furoate 200 mcg、vilanterol 25 mcg 或安慰劑。

表 2. 在慢性阻塞性肺病患者中，RELVAR ELLIPTA 100/25 組中之發生率≥3%且高於安慰劑組的不良反應

不良事件	RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg (n=410) %	Vilanterol 25 mcg (n=408) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n=410) %	安慰劑 (n=412) %
感染與寄生蟲侵染				
鼻咽炎	9	10	8	8
上呼吸道感染	7	5	4	3
口咽念珠菌病 ^a	5	2	3	2
神經系統疾患				
頭痛	7	9	7	5

^a 包括口腔念珠菌病、口咽念珠菌病、念珠菌病、以及黴菌性口咽炎

12 個月試驗：

長期的安全性資料係以兩項 12 個月試驗為依據(試驗 3 和 4；受試人數分別為 n=1,633 及 n=1,622)。試驗 3 和 4 共包含 3,255 位受試者，其中有 57% 為男性，並有 85% 為高加索人。其平均年齡為 64 歲，平均吸菸史為 46 包年(pack years)，並有 44% 經確認為目前仍在吸菸者。在篩檢時，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 45% (範圍：12% 至 91%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁/FVC 比值為 46% (範圍：17% 至 81%)，這表示受試族群的氣道阻塞程度為中度至極重度受損。受試者每天吸入一次下列藥物：RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200 mcg/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg 或 vilanterol 25 mcg。除了表 2 中所列的反應之外，在使用 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療 12 個月之受試者(N=806)中的發生率≥3% 的不良反應包括背痛、肺炎[參見警語和注意事項(5.5)]、支氣管炎、鼻竇炎、咳嗽、口咽疼痛、關節痛、流行性感冒、咽炎以及發燒。

死亡率試驗

在一項針對患有中度 COPD (氣流中度受限[FEV₁ ≥50%但≤70%預計值])、有心血管疾病之病史或風險、並接受治療最長達 4 年(中位治療時間為 1.5 年)之受試者所進行的死亡率試驗中也有安全性方面的資料。這項試驗共收錄 16,568 位受試者，其中有 4,140 位接受

RELVAR ELLIPTA 100/25 的治療。除了表 2 中所列的發生於 COPD 試驗的事件之外，在接受 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療之受試者中的發生率 $\geq 3\%$ 且較安慰劑組常見的不良反應包括肺炎、背痛、高血壓及流行性感冒。

6.2 氣喘的臨床試驗使用經驗

以 RELVAR ELLIPTA 治療氣喘，曾在 18 項為期各為 4 到 76 週、收錄 9,969 名氣喘患者的雙盲、平行分組對照試驗(11 項含安慰劑)中接受研究。RELVAR ELLIPTA 100/25 在 2,369 名受試者身上接受研究，而 RELVAR ELLIPTA 200/25 則是在 956 名受試者身上接受研究。雖然這些試驗中包括年齡 12 到 17 歲的受試者，RELVAR ELLIPTA 並未核准用於此年齡患者[參見特殊族群之使用(8.4)]。以下安全性資料是以 2 項 12 週療效試驗、1 項 24 週療效試驗及 2 項長期試驗為依據。

12 週試驗

試驗 1 是一項在罹患氣喘的成年和青少年受試者中，以 fluticasone furoate 100 mcg 和安慰劑作為比較基準，評估 RELVAR ELLIPTA 100/25 療效的 12 週試驗。在 609 名受試者中，58% 為女性，84% 為白人；平均年齡為 40 歲。RELVAR ELLIPTA 100/25 相關不良反應的發生率已列於表 3。

表 3. 在氣喘患者中，RELVAR ELLIPTA 100/25 組中之發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應(試驗 1)

不良反應	RELVAR ELLIPTA 100/25 (n = 201) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 205) %	安慰劑 (n = 203) %
感染與寄生蟲侵染			
鼻咽炎	10	7	7
口腔念珠菌病 ^a	2	2	0
神經系統疾患			
頭痛	5	4	4
呼吸、胸腔和縱膈腔疾患			
口咽疼痛	2	2	1
發聲困難	2	1	0

^a 包括口腔念珠菌病及口咽念珠菌病。

試驗 2 是一項在罹患氣喘的成年和青少年受試者中，評估 RELVAR ELLIPTA 100/25、RELVAR ELLIPTA 200/25 和 fluticasone furoate 100 mcg 療效的 12 週試驗。此項試驗無安慰劑組。在 1,039 名受試者中，60% 為女性，88% 為白人；平均年齡為 46 歲。RELVAR ELLIPTA 100/25 和 RELVAR ELLIPTA 200/25 相關不良反應的發生率已列於表 4。

表 4. 在氣喘患者中，RELVAR ELLIPTA 100/25 和 RELVAR ELLIPTA 200/25 組中之發生率 $\geq 2\%$ 的不良反應(試驗 2)

	RELVAR ELLIPTA 200/25 (n = 346) %	RELVAR ELLIPTA 100/25 (n = 346) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 347) %
不良反應			
神經系統疾患			
頭痛	8	8	9
感染與寄生蟲侵染			
鼻咽炎	7	6	7
流行性感冒	3	3	1
上呼吸道感染	2	2	3
鼻竇炎	2	1	< 1
支氣管炎	2	< 1	2
呼吸、胸腔和縱膈腔疾患			
口咽疼痛	2	2	1
咳嗽	1	2	1

24 週試驗

試驗 3 是一項在罹患氣喘的成人和青少年受試者中，評估 RELVAR ELLIPTA 200/25 每天一次、fluticasone furoate 200 mcg 每天一次和 fluticasone propionate 500 mcg 每天兩次之療效的 24 週試驗。在 586 名受試者中，59% 為女性，84% 為白人；平均年齡為 46 歲。此項試驗無安慰劑組。除了表 3 和表 4 列出的反應外，在 RELVAR ELLIPTA 200/25 治療組受試者中發生率 ≥ 2% 的不良反應還包括：病毒性呼吸道感染、咽炎、發燒以及關節痛。

12 個月試驗

長期安全性資料，是以一項在罹患氣喘的成人和青少年受試者中，評估 RELVAR ELLIPTA 100/25 每天一次 (n = 201)、RELVAR ELLIPTA 200/25 每天一次 (n = 202) 及 fluticasone propionate 500 mcg 每天兩次 (n = 100) 之安全性的 12 個月試驗 (試驗 4) 作為依據。整體而言，63% 為女性而 67% 為白人。平均年齡為 39 歲；青少年 (12 到 17 歲) 佔試驗族群的 16%。除了表 3 和表 4 列出的反應外，在接受 RELVAR ELLIPTA 100/25 或 RELVAR ELLIPTA 200/25 治療 12 個月的受試者中發生率 ≥ 2% 的不良反應還包括：發燒、背痛、期外收縮、上腹痛、呼吸道感染、過敏性鼻炎、咽炎、鼻炎、關節痛、上心室性期外收縮、心室性期外收縮、急性鼻竇炎，以及肺炎。

惡化試驗

在一項 24 到 76 週的試驗中，受試者接受 RELVAR ELLIPTA 100/25 (n = 1,009) 或 fluticasone furoate 100 mcg (n = 1,010) 的治療 (試驗 5)。參加此項試驗的受試者都曾在進入試驗前一年內，發生一或多次需要以口服型/全身性皮質類固醇治療的氣喘惡化事件，或為了治療氣喘而前往急診室就診或住院。整體而言，67% 為女性而 73% 為白人；平均年齡為 42 歲 (12 到 17 歲的青少年佔試驗族群的 14%)，雖然這項試驗中包括年齡 12 到 17 歲的受試者，RELVAR ELLIPTA 並未核准用於此年齡患者 [參見特殊族群之使用 (8.4)]。RELVAR ELLIPTA 100/25 治療組內有 10 名受試者 (1%) 發生氣喘相關住院事件，而

fluticasone furoate 100 mcg 治療組內則有 7 名(0.7%)。在 12 到 17 歲受試者中，RELVAR ELLIPTA 100/25 治療組(n = 151)內有 4 名受試者(2.6%)發生氣喘相關住院事件，而 fluticasone furoate 100 mcg 治療組(n = 130)內則沒有受試者發生。此試驗中未觀察到任何氣喘相關死亡或氣喘相關插管案例。

6.3 上市後使用經驗

除了臨床試驗中通報的不良反應外，在 RELVAR ELLIPTA 上市後使用期間也曾發現下列不良反應。由於這些反應是由人數不明的族群自發性通報而得，因此不一定能可靠估算其發生率或建立其與藥物暴露之間的因果關係。這些事件之所以納於此處，係基於其嚴重性、通報發生率或與 RELVAR ELLIPTA 之間的因果關聯性，或上述因素之組合。

心臟疾患

心悸、心搏過速。

免疫系統疾患

過敏反應，包括全身性過敏、血管性水腫、皮疹及蕁麻疹。

代謝和營養疾患

高血糖

肌肉骨骼和結締組織疾患

肌肉痙攣。

神經系統疾患

顫抖。

精神疾患

神經緊張。

呼吸、胸腔和縱膈腔疾患

反常性支氣管痙攣。

7 藥物交互作用

7.1 細胞色素 P450 3A4 抑制劑

Fluticasone furoate 與 vilanterol (RELVAR ELLIPTA 的個別成分)皆為 CYP3A4 的受質。與強效的 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole 合併投予會升高 fluticasone furoate 與 vilanterol 的全身曝藥量。考慮將 RELVAR ELLIPTA 與 ketoconazole 或其他已知的強效 CYP3A4 抑制劑(如 ritonavir、clarithromycin、conivaptan、indinavir、itraconazole、lopinavir、nefazodone、nelfinavir、saquinavir、telithromycin、troleandomycin、voriconazole)合併投予時應謹慎[參見警語和注意事項(5.9)及臨床藥理學(12.3)]。

7.2 單胺氧化酶抑制劑與三環抗憂鬱劑

和其他的 β_2 作用劑一樣，對正在使用單胺氧化酶抑制劑、三環抗憂鬱劑或已知會延長 QTc 間期之藥物治療的患者，或停用這類藥物未達 2 週的患者，投予 vilanterol 時應

特別謹慎，因為這些藥物可能會增強腎上腺素作用劑對心血管系統的影響。已知會延長QTc間期的藥物本身就有較高的引發心室性心律不整之風險。

7.3 β腎上腺素受體阻斷劑(Beta-Adrenergic Receptor Blocking Agents)

β阻斷劑不僅會阻斷β作用劑(如 vilanterol，RELVAR ELLIPTA 的成分之一)的肺部作用，也可能會促使 COPD 或氣喘患者發生嚴重的支氣管痙攣。因此，COPD 或氣喘的患者通常不可使用β阻斷劑治療。然而，在某些情況下，這些患者除了使用β腎上腺素阻斷劑之外，可能沒有適當的替代藥物；可考慮具心臟選擇性的β阻斷劑(cardioselective beta-blockers)，但使用這些藥物時仍應謹慎。

7.4 非保鉀利尿劑

非保鉀利尿劑(如 loop 類或 thiazide 類利尿劑)所可能造成的心電圖變化及/或低血鉀現象可能會因β作用劑而出現急性惡化的現象，尤其是在超過該β作用劑之建議劑量的情況下。雖然目前並不確知這些影響的臨床意義，但在將β作用劑與非保鉀利尿劑合併投予時仍應謹慎。

8 特定族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

在對孕婦使用RELVAR ELLIPTA、fluticasone furoate或vilanterol方面，目前並無足夠的資料。在對孕婦使用RELVAR ELLIPTA方面有一些臨床上的考量[參見臨床考量]。在一項動物生殖試驗中，對懷孕的大鼠於器官發生期間以吸入方式單獨投予或合併投予fluticasone furoate與vilanterol之後，並未引發任何胎兒結構畸形。在這項試驗中所使用之fluticasone furoate與vilanterol的最高劑量分別約為200與25 mcg (成人)之人類每日最高建議吸入劑量(MRHDID)的5倍與40倍。[參見數據資料]

目前並不確知本品之適用族群發生重大出生缺陷與流產的估計風險。就美國的一般人口而言，在經過臨床確認的懷孕人口中，發生重大出生缺陷與流產的估計風險分別為2%至4%與15%至20%。

臨床考量

與疾病相關的母體及/或胚胎胎兒風險：在氣喘控制效果不佳或中等的婦女中，發生數種週產期影響的風險會升高，如母親發生子癲前症，以及新生兒早產、出生體重偏低及小於妊娠年齡。

應嚴密監視孕婦的狀況，並視需要調整治療藥物，以維持最理想的氣喘控制效果。

分娩與生產：目前並無任何評估於分娩與生產期間使用 RELVAR ELLIPTA 之影響的人體試驗。由於β作用劑可能會干擾子宮收縮，因此，只有對效益明顯超越風險的患者才可於分娩期間使用 RELVAR ELLIPTA。

數據資料

動物數據資料：Fluticasone Furoate 與 Vilanterol：在一項胚胎胎兒發育試驗中，曾對懷孕的大鼠於器官發生期間單獨投予或合併投予劑量最高分別約為 MRHDID 之 5 倍與 40 倍的 fluticasone furoate 與 vilanterol (以 mcg/m² 為比較基礎，吸入劑量最高約為 95 mcg/kg/day)。結果並未發現任何顯示發生結構畸形的證據。

Fluticasone Furoate：在兩項獨立的胚胎胎兒發育試驗中，曾對懷孕的大鼠與兔子於器官發生期間投予劑量最高分別約為 MRHDID 之 4 倍與 1 倍的 fluticasone furoate (以 mcg/m² 為比較基礎，母體吸入劑量最高為 91 與 8 mcg/kg/day)。在這兩種動物中皆未發現任何顯示發生結構畸形的證據。在一項以大鼠進行的週產期與出生後發育試驗中，曾對母鼠於懷孕後期與哺乳期間投予劑量最高約為 MRHDID 之 1 倍的 fluticasone furoate (以 mcg/m² 為比較基礎，母體吸入劑量最高為 27 mcg/kg/day)。結果並未發現任何顯示會對仔鼠發育造成影響的證據。

Vilanterol：在兩項獨立的胚胎胎兒發育試驗中，曾對懷孕的大鼠與兔子於器官發生期間投予劑量最高分別約為 MRHDID 之 13,000 倍與 1,000 倍的 vilanterol (大鼠是以 mcg/m² 為比較基礎，母體吸入劑量最高為 33,700 mcg/kg/day；兔子則是以 AUC 為比較基礎，母體吸入劑量最高為 5,740 mcg/kg/day)。在最高約為 MRHDID 之 160 倍的任何劑量下(以 AUC 為比較基礎，母體劑量最高為 591 mcg/kg/day)，在大鼠或兔子中皆未發現任何顯示發生結構畸形的證據。不過，在約為 MRHDID 之 1,000 倍的劑量下(以 AUC 為比較基礎，母體吸入劑量或皮下注射劑量分別為 5,740 或 300 mcg/kg/day)，在兔子中曾觀察到胎兒骨骼變異的現象。這些骨骼變異現象包括頸椎椎體及掌骨的骨化作用降低或無骨化作用。在一項以大鼠進行的週產期與出生後發育試驗中，曾對母鼠於懷孕後期與哺乳期間投予劑量最高約為 MRHDID 之 3,900 倍的 vilanterol (以 mcg/m² 為比較基礎，母體口服劑量最高為 10,000 mcg/kg/day)。結果並未發現任何顯示會對仔鼠發育造成影響的證據。

8.2 授乳

風險摘要

目前並無任何關於 fluticasone furoate 或 vilanterol 是否會出現於人類的乳汁中、對餵哺母乳之嬰兒的影響或對乳汁生成作用之影響等方面的資訊。曾在人類的乳汁中檢出低濃度的其他吸入性皮質類固醇。應將餵哺母乳對發育與健康的效益和母親對 RELVAR ELLIPTA 的臨床需求，以及 fluticasone furoate 或 vilanterol 或母親的潛在疾病對餵哺母乳之嬰兒的任何可能不良影響一併考慮。

8.4 兒童之使用

RELVAR ELLIPTA 並不適用於兒童及青少年。用於兒童病患 (年齡 17 歲及以下) 的安全性與療效尚未確立。

在一項 24 週到 76 週的惡化試驗中，受試者接受 RELVAR ELLIPTA 100/25 (n = 1,009) 或 fluticasone furoate 100 mcg (n = 1,010) 的治療。受試者的平均年齡為 42 歲，而且曾在進入試驗前一年內，發生一或多次需要以口服型/全身性皮質類固醇治療的氣喘惡化事件，或為了治療氣喘而前往急診室就診或住院。[參見臨床研究(14.2)。] 12 到 17 歲的青少年佔試驗族群(n = 281)的 14%，而且此年齡層 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療組受

試者(n = 151)的平均曝藥量為 352 天，而此年齡層 fluticasone furoate 100 mcg 治療組受試者(n = 130)則為 355 天。在此年齡層中，RELVAR ELLIPTA 100/25 治療組受試者有 10%通報氣喘惡化事件，而 fluticasone furoate 100 mcg 治療組受試者則有 7%。在青少年中，RELVAR ELLIPTA 100/25 治療組內有 4 名受試者(2.6%)發生氣喘相關住院事件，而 fluticasone furoate 100 mcg 治療組內則沒有人發生。在青少年年齡層中未觀察到任何氣喘相關死亡或氣喘相關插管案例。

對生長的影響

經口吸入的皮質類固醇用於兒童和青少年時，可能導致生長速率下降。兒童和青少年生長速率下降，也可能導因於氣喘病情控制不佳或使用皮質類固醇，包括 ICS。兒童和青少年接受 ICS(包括 fluticasone furoate)長期治療後對最終成年身高的影響，目前仍不明。

對照臨床試驗曾顯示 ICS 可能導致兒童生長幅度下降。在這些試驗中，生長速率平均下降量約為 1 公分/年(範圍：0.3 到 1.8 公分/年)，而且似乎與劑量和藥物暴露時間有關。此效果曾在沒有下視丘-腦下垂體-腎上腺(HPA)軸受抑制之實驗室檢驗證據的條件下觀察到，暗示生長速率相較於一些常用的 HPA 軸功能檢測項目，是敏感性更高的兒童全身性皮質類固醇曝藥量指標。此與經口吸入性皮質類固醇相關生長速率下降現象所帶來的長期影響，包括對最終成年身高的影響，仍然不明。停用經口吸入性皮質類固醇治療後發生「追趕式」生長(“catch up” growth)的可能性，仍未有充分之研究。針對接受經口吸入性皮質類固醇(包括 RELVAR ELLIPTA)的兒童和青少年，應定期監測其生長狀況(例如透過身高測量)。長時間接受治療對生長造成的可能影響，應與替代療法所獲得的臨床效益及相關風險進行權衡。為了盡量減弱經口吸入性皮質類固醇(包括 RELVAR ELLIPTA)的全身性效果，每一名患者的劑量均應調整至能夠有效控制其症狀的最低劑量。

一項為期 1 年的隨機、雙盲、平行分組、多中心、安慰劑對照試驗，曾針對每天一次 110 mcg fluticasone furoate 鼻噴劑的治療，評估其對生長速率(以身高測量測得)造成的影響。受試者為 474 名青春期前兒童(5 到 7.5 歲的女孩和 5 到 8.5 歲的男孩)。結果 52 週治療期間的平均生長速率，fluticasone furoate 鼻噴劑治療組(5.19 公分/年)低於安慰劑組(5.46 公分/年)。生長速率平均下降量為 0.27 公分/年(95% CI：0.06, 0.48) [參見警語和注意事項(5.17)]。

8.5 老年人之使用

根據現有的資料，對老年病患並不須調整 RELVAR ELLIPTA 的劑量，但不能排除有些老年人較為敏感的可能性。

使用 RELVAR ELLIPTA 治療 COPD 的臨床試驗共收錄了 4,820 位 65 歲以上的受試者及 1,118 位 75 歲以上的受試者。使用 RELVAR ELLIPTA 治療氣喘的臨床試驗共收錄了 854 位 65 歲以上的受試者。在這些受試者與較年輕的受試者之間，並未觀察到任何安全性或有效性方面的整體性差異，其他見於報告的臨床經驗也未在老年受試者與較年輕的受試者之間發現治療反應方面的差異。

8.6 肝功能不全

和健康受試者相比較，fluticasone furoate 在肝功能不全之受試者中的全身曝藥量

會升高達 3 倍。肝功能不全對 vilanterol 的全身曝藥量並無影響。對中度或重度肝功能不全的患者，RELVAR ELLIPTA 的最高使用劑量為 100/25 mcg。應監視患者是否出現和皮質類固醇相關的副作用[參見臨床藥理學(12.3)]。

8.7 腎功能不全

和健康受試者相比較，fluticasone furoate 或 vilanterol 在嚴重腎功能不全(CrCl <30 毫升/分鐘)之受試者中的曝藥量皆無明顯升高的現象。對腎功能不全的患者，並不須調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

10 過量

目前尚無人類使用 RELVAR ELLIPTA 過量的資料見於報告。

RELVAR ELLIPTA 含有 fluticasone furoate 及 vilanterol 兩種成分；因此，以下關於其個別成分使用過量之風險的說明也適用於 RELVAR ELLIPTA。用藥過量時的處置方式包括停用 RELVAR ELLIPTA，同時開始進行適當的症狀治療及/或支持性治療，或可考慮審慎使用心臟選擇性β接受體阻斷劑，但應謹記，這類藥物可能會引發支氣管痙攣。建議對用藥過量的病例進行心臟監視。

10.1 Fluticasone Furoate

由於全身生體可用率低(15.2%)，而且在臨床試驗中並未發現任何急性藥物相關全身性影響，因此，fluticasone furoate 使用過量時，除了觀察之外，不太可能需要任何其他治療。如果長時間用藥過量，可能會發生全身性的影響，如腎上腺皮質功能亢進[參見警語和注意事項(5.8)]。

曾針對人類受試者進行過單次投予及重複投予 50 至 4,000 mcg 之 fluticasone furoate 的試驗。在連續 14 天每天投予一次 500 mcg 或更高的劑量之後，曾觀察到平均血清腎上腺皮質素降低的現象。

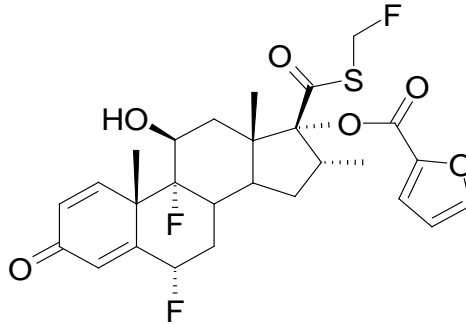
10.2 Vilanterol

Vilanterol 使用過量時的預期徵兆與症狀即為β腎上腺素刺激作用過強的徵兆與症狀，及/或出現β腎上腺素刺激作用的任何徵兆與症狀或更加擴大的徵兆與症狀(如癲癇發作、心絞痛、高血壓或低血壓、心跳過快且速率高達 200 下/分鐘、心律不整、神經緊張、頭痛、顫抖、肌肉痙攣、口乾、心悸、噁心、暈眩、疲倦、不適、失眠、高血糖、低血鉀、代謝性酸中毒)。和所有的吸入性擬交感神經作用藥物一樣，vilanterol 使用過量可能會發生心跳停止甚至死亡。

11 性狀說明

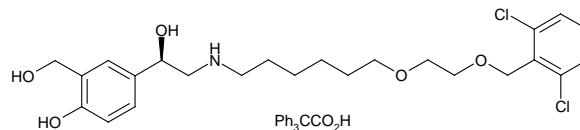
RELVAR ELLIPTA 100/25 與 RELVAR ELLIPTA 200/25 是可供經口吸入的粉狀吸入劑，為含有 fluticasone furoate (一種 ICS)與 vilanterol (一種 LABA)的複方製劑。

RELVAR ELLIPTA 的活性成分之一為 fluticasone furoate，這是一種合成的三氟化皮質類固醇，其化學名為(6α,11β,16α,17α)-6,9-difluoro-17-[[fluoro-methyl]thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylate，其化學結構如下：



Fluticasone furoate 是一種白色粉末，其分子量為 538.6，實驗式為 $C_{27}H_{29}F_3O_6S$ 。本活性成分幾不溶於水。

RELVAR ELLIPTA 的另一個活性成分為 vilanterol trifenate，這是一種 LABA，其化學名為 triphenylacetic acid-4-[(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1)，其化學結構如下：



Vilanterol trifenate 是一種白色粉末，其分子量為 774.8，實驗式為 $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$ 。本活性成分幾不溶於水。

RELVAR ELLIPTA 為由淺灰色及淡藍色構成的塑膠製吸入器，吸入器中裝有 2 條鋁箔製的貯藥囊送藥帶。其中一條送藥帶上的每一個貯藥囊都裝有由微粒化 fluticasone furoate (100 或 200 mcg) 與單水乳糖 (12.4 mg) 混合而成的白色粉末，另一條送藥帶上的每一個貯藥囊都裝有由微粒化 vilanterol trifenate (40 mcg，相當於 25 mcg 的 vilanterol)、硬脂酸鎂 (125 mcg) 及單水乳糖 (12.34 mg) 混合而成的白色粉末。單水乳糖中含有乳蛋白成分。吸入器啟動之後，兩個貯藥囊中的粉末便會曝露出來，並可隨時分散進入患者透過吸口吸氣所產生的氣流中。

在標準體外試驗條件下，以 60 升/分鐘的氣流速率進行試驗時，在 4 秒的時間內，RELVAR ELLIPTA 的每一個貯藥囊可遞送 92 和 184 mcg (遞送劑量) 的 fluticasone furoate 與 22 mcg (遞送劑量) 的 vilanterol。

在患有阻塞性肺病且肺功能嚴重受損 ($FEV_1/FVC < 70\%$ 且 $FEV_1 < 30\%$ 預計值或 $FEV_1 < 50\%$ 預計值加慢性呼吸衰竭的 COPD) 的成人受試者中，透過 ELLIPTA 吸入器吸氣的平均尖峰吸氣流量為 66.5 升/分鐘 (範圍：43.5 至 81.0 升/分鐘)。

在罹患重度氣喘的成年受試者中，透過 ELLIPTA 吸入器吸氣的平均尖峰吸氣流量為 96.6 升/分鐘 (範圍：72.4 至 124.6 升/分鐘)。

實際遞送進入肺部的藥量須視病患的個人因素而定，如吸氣流量概況。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

RELVAR ELLIPTA

由於 RELVAR ELLIPTA 含有 fluticasone furoate 與 vilanterol 兩種成分，因此，以下關於其個別成分之作用機制的說明也適用於 RELVAR ELLIPTA。這 2 種藥物乃是不同類別的藥物(一種是合成的皮質類固醇，一種是 LABA)，其對臨床指標與生理指標的影響各不相同。

Fluticasone Furoate

Fluticasone furoate 是一種合成的三氟化皮質類固醇，具有抗發炎的作用。體外試驗顯示，fluticasone furoate 對人類糖皮質激素接受體的結合親和力約為 dexamethasone 的 29.9 倍及 fluticasone propionate 的 1.7 倍。目前並不確知這些發現與臨床的關聯性。

Fluticasone furoate 對 COPD 和氣喘之症狀產生影響確切的機制目前仍然不明。發炎作用在 COPD 和氣喘的致病過程中是重要的元素。皮質類固醇已證實會廣泛的對多種涉及發炎反應的細胞類型(如肥大細胞、嗜伊性白血球、嗜中性白血球、巨噬細胞、淋巴球)與媒介物(如組織胺、二十碳烯酸、白三烯素、細胞激素)產生作用。Fluticasone furoate 在體外及體內試驗模型中獲得證實的具體作用包括活化糖皮質激素反應元素、抑制促發炎轉錄因子(如 NFκB)、以及抑制敏感化大鼠中的抗原誘發性肺部嗜伊性白血球增多症。皮質類固醇的這些抗發炎作用，可能對其療效有貢獻。

Vilanterol

Vilanterol 是一種 LABA。體外試驗顯示，vilanterol 的功能選擇性和 salmeterol 類似。這項體外試驗發現和臨床的關聯性目前並不確知。

雖然β₂ 接受體是支氣管平滑肌中主要的腎上腺素接受體，β₁ 接受體則是心臟中的主要接受體，但在人類的心臟中也有β₂ 接受體，且佔所有β腎上腺素接受體的 10% 至 50%。雖然這些接受體的確切功能尚未確立，但他們會升高β₂ 作用劑對心臟影響的可能性，即使是具高度選擇性的β₂ 作用劑亦然。

β₂ 腎上腺素接受體作用劑(包括 vilanterol)的藥理作用至少有一部份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(ATP)轉化成 3',5'環腺苷單磷酸(環 AMP)的作用。環 AMP 濃度升高會導致支氣管平滑肌鬆弛，並會抑制立即性過敏反應媒介物自細胞(尤其是肥大細胞)中釋出的作用。

12.2 藥效學

心臟電生理學：

*健康受試者：*一項雙盲、多次給藥、安慰劑對照性、陽性對照性的交叉研究曾針對 85 位健康志願者探討 QTc 間期延長的情形。在 fluticasone furoate /vilanterol 200 mcg/25 mcg 組與 fluticasone furoate/vilanterol 800 mcg/100 mcg 組中，投藥 30 分鐘後所見的以基礎值修正後之 QTcF 相較於安慰劑組的最大平均差異(95%信賴區間上邊界值)分別為 4.9 (7.5) 毫秒與 9.6 (12.2) 毫秒。

另外也觀察到具劑量依賴性的心跳速率升高的現象。在 fluticasone furoate /vilanterol 200 mcg/25 mcg 組與 fluticasone furoate/vilanterol 800 mcg/100 mcg 組中，投藥 10 分鐘後所見的以基礎值修正後之心跳速率相較於安慰劑組的最大平均差異(95%信賴區間上邊界值)分別為 7.8 (9.4) 下/分鐘與 17.1 (18.7) 下/分鐘。

下視丘-腦下垂體-腎上腺軸影響：

健康受試者：在健康受試者中，在高達 400 mcg 的重複劑量下，吸入性 fluticasone furoate 並不會引發具統計意義的血清中或尿中腎上腺皮質素降低的現象。在比治療劑量下所見之曝藥量高出數倍的 fluticasone furoate 曝藥量下，曾觀察到血清中及尿中腎上腺皮質素濃度降低的現象。

罹患慢性阻塞性肺病的受試者：一項針對 COPD 患者所進行的試驗顯示，使用 fluticasone furoate/vilanterol (50 mcg/25 mcg、100 mcg/25 mcg 及 200 mcg/25 mcg)、vilanterol 25 mcg 及 fluticasone furoate (100 與 200 mcg) 治療 6 個月並不會影響 24 小時的尿液腎上腺皮質素排出量。另一項針對 COPD 患者所進行的試驗顯示，使用 fluticasone furoate/vilanterol (50 mcg/25 mcg、100 mcg/25 mcg 及 200 mcg/25 mcg) 治療 28 天之後，血清中腎上腺皮質素並未受到影響。

罹患氣喘的受試者：一項針對 185 名罹患氣喘的受試者進行的隨機、雙盲、平行分組試驗曾顯示，使用 fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg 或 fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg 每天一次治療 6 週後，在血清皮質素加權平均(0 至 24 小時)、血清皮質素 AUC₍₀₋₂₄₎ 及 24 小時尿中皮質素上，與安慰劑之間並無差異，而給予每天一次 10 mg prednisolone 持續 7 天的療法，則使皮質素顯著受到抑制。

12.3 藥物動力學

在 fluticasone furoate (200 至 800 mcg) 與 vilanterol (25 至 100 mcg) 中都可觀察到線性藥物動力學。在重複每天一次吸入給藥的情況下，fluticasone furoate 與 vilanterol 的血漿濃度可於 6 天後達到穩定狀態，且 fluticasone furoate 的蓄積量最高可達投予單劑藥物時的 2.6 倍，vilanterol 則為 2.4 倍。

吸收

Fluticasone Furoate：Fluticasone furoate 的血漿濃度可能無法預測治療的效果。可於 0.5 至 1 小時內達到尖峰血漿濃度。吸入投予時，fluticasone furoate 的絕對生體可用率為 15.2%，主要為吸入部份的劑量在遞送至肺部後被吸收進入體內所致。吞嚥部份的劑量所導致的口服生體可用率極低(約 1.3%)，因為會經過廣泛的首渡代謝。COPD 或氣喘患者中的全身曝藥量(AUC)要比健康受試者分別低 46% 或 7%。

Vilanterol：Vilanterol 的血漿濃度可能無法預測治療的效果。吸入後可於 10 分鐘內達到尖峰血漿濃度。吸入投予時，vilanterol 的絕對生體可用率為 27.3%，主要為吸入部份的劑量在遞送至肺部後被吸收進入體內所致。吞嚥部份的劑量所導致的口服生體可用率極低(<2%)，因為會經過廣泛的首渡代謝。COPD 患者中的全身曝藥量(AUC)要比健康受試者高出 24%。氣喘患者中的全身曝藥量(AUC)要比健康受試者低 21%。

分佈

Fluticasone Furoate：對健康受試者靜脈注射給藥之後，穩定狀態下的平均分佈體積為 661 升。Fluticasone furoate 與人類血漿蛋白的結合率極高(99.6%)。

Vilanterol：對健康受試者靜脈注射給藥之後，穩定狀態下的平均分佈體積為 165 升。Vilanterol 與人類血漿蛋白的結合率為 93.9%。

代謝

Fluticasone Furoate : Fluticasone furoate 自全身循環中被清除的方式主要是透過肝臟代謝，藉由 CYP3A4 形成皮質類固醇活性明顯降低的代謝物。目前並無任何體內試驗的證據顯示 furoate 部份會裂解並進一步導致生成 fluticasone。

Vilanterol : Vilanterol 主要是經由 CYP3A4 代謝成一系列 β_1 與 β_2 作用劑活性明顯降低的代謝物。

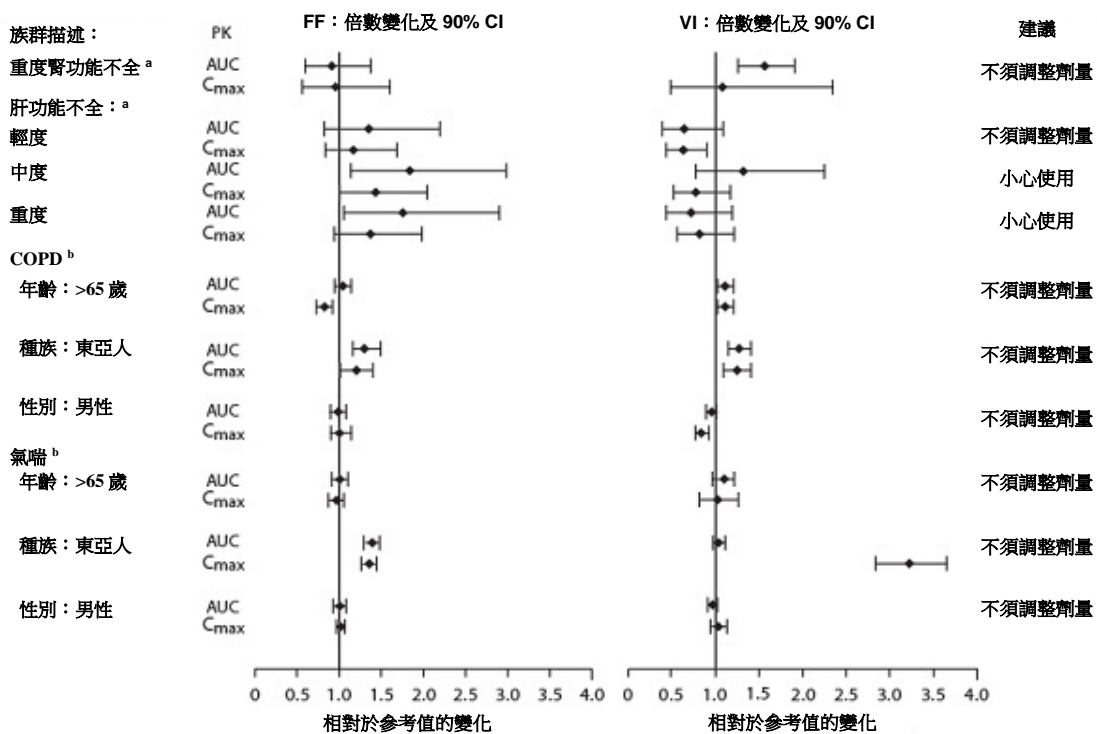
排除

Fluticasone Furoate : Fluticasone furoate 及其代謝物主要都是經由糞便排出體外，排泄量分別約相當於口服劑量與靜脈注射劑量的 101%與 90%。尿液中的排泄量分別約相當於口服劑量與靜脈注射劑量的 1%與 2%。在重複吸入給藥之後，血漿排除階段的半衰期平均為 24 小時。

Vilanterol : 口服給藥之後，vilanterol 主要都是經由代謝作用排除，其代謝物會排入尿液及糞便(從中分別佔約 70%及 30%的回收放射活性劑量)。依據吸入投予多劑 vilanterol 25 mcg 之後的試驗結果，COPD 患者中 vilanterol 的血漿排除半衰期為 21.3 小時，而在氣喘患者中為 16.0 小時。

特定族群 : 腎功能與肝功能不全及其它內在因素對 fluticasone furoate 與 vilanterol 之藥物動力學的影響如圖 1 所示。

圖 1. 合併投予 Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI)之後，內在因素對 Fluticasone Furoate 與 Vilanterol 之藥物動力學(PK)的影響



- a 重度腎功能不全組($\text{CrCl} < 30$ 毫升/分鐘)與健康受試者相比較的結果；輕度(Child-Pugh A 級)、中度(Child-Pugh B 級)和重度(Child-Pugh C 級)肝功能不全組與健康受試者相比較的結果。
- b 在 COPD 和氣喘方面進行了下列比較：年齡是以 ≤ 65 歲作為比較基準、性別是以女性作為比較基準，而種族是以白人作為比較基準。

種族族群：在日裔、韓裔及華裔健康受試者中，吸入性 fluticasone furoate 200 mcg 所達到的全身曝藥量($\text{AUC}_{(0-24)}$)要比高加索人高出 27% 至 49%。在 COPD 或氣喘患者中也觀察到類似的差異(圖 1)。不過，並無任何證據顯示這些種族中的 fluticasone furoate 全身曝藥量較高的現象會對尿液中的腎上腺皮質素排出量或療效造成具臨床關聯性的影響。

在患有 COPD 的受試者中，種族對 vilanterol 的藥物動力學並無影響。在患有氣喘的受試者中，亞裔受試者的 vilanterol C_{max} 據估計高於非亞裔受試者的 3 倍，而 $\text{AUC}_{(0-24)}$ 則彼此相當。然而，較高的 C_{max} 數值則與健康受試者中觀察到的相近。

肝功能不全患者：Fluticasone Furoate：在連續 7 天重複投予 fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (重度肝功能不全組係投予 100 mcg/12.5 mcg)之後，輕度、中度及重度肝功能不全之受試者中的 fluticasone furoate 全身曝藥量(AUC)分別較健康受試者升高 34%、83% 及 75% (見圖 1)。

在中度肝功能不全並接受 fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg 治療的受試者中，平均血清腎上腺皮質素(0 至 24 小時)較健康受試者降低了 34% (90% CI: 11%, 51%)。在重度肝功能不全並接受 fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/12.5 mcg 治療的受試者中，平均血清腎上腺皮質素(0 至 24 小時)較健康受試者升高了 14% (90% CI: -16%, 55%)。對中至重度肝臟疾病患者的最高使用劑量為 100/25 mcg 並應予以嚴密監視[參見特殊族群之使用(8.6)]。

Vilanterol：在連續 7 天重複投予 fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg (重度肝功能不全組係投予 100 mcg/12.5 mcg)之後，肝功能不全對 vilanterol 的全身曝藥量(第 7 天的 C_{max} 與 $\text{AUC}_{(0-24)}$)並無影響(見圖 1)。

在輕度或中度肝功能不全(vilanterol 25 mcg 合併療法)或重度肝功能不全(vilanterol 12.5 mcg 合併療法)的受試者中，和健康受試者相比較，fluticasone furoate/vilanterol 合併療法對心跳速率或血鉀都不會造成額外的臨床相關影響。

腎功能不全患者：在重度腎功能不全的受試者中，和健康受試者相比較，fluticasone furoate 的全身曝藥量並無升高的現象，vilanterol 的全身曝藥量($\text{AUC}_{(0-24)}$)則要高出 56% (見圖 1)。在重度腎功能不全的受試者中，和健康受試者相比較，並無任何證據顯示皮質類固醇或 β 作用劑的類別相關全身性影響(評估指標包括血清腎上腺皮質素、心跳速率及血鉀)會更大。

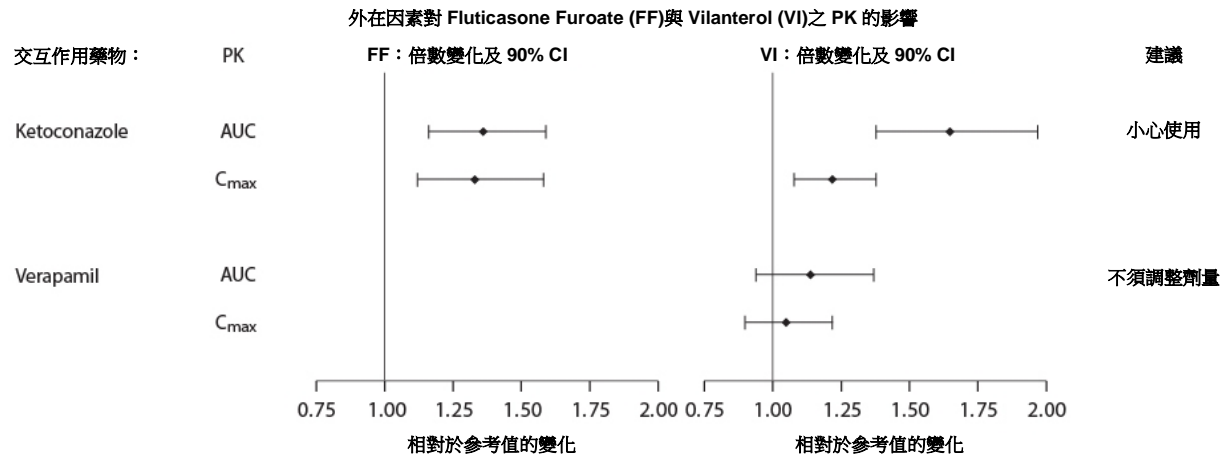
藥物交互作用試驗

合併給藥時，和單獨給藥相比較，fluticasone furoate 或 vilanterol 的藥物動力學或藥效學皆無任何具臨床關聯性的差異。在低吸入劑量下，fluticasone furoate 與 vilanterol 對代謝酵素及運輸蛋白系統產生抑制或誘導作用的可能性極小。

細胞色素 P450 3A4 抑制劑：與 ketoconazole 400 mg 合併投予時，和安慰劑相比較，fluticasone furoate 與 vilanterol 的曝藥量(AUC)分別會升高 36% 與 65% (見圖 2)。

Fluticasone furoate 的曝藥量升高會使加權平均血清腎上腺皮質素(0-24 小時)降低 27%。
Vilanterol 的曝藥量升高並不會增強在心跳速率或血鉀方面的β作用劑相關全身性影響。

圖 2. 以 Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI)合併投予或 Vilanterol 與長效型毒蕈鹼拮抗劑合併投予的方式給藥之後，併用藥物^a對 Fluticasone Furoate 及 Vilanterol 之藥物動力學(PK)的影響



^a 與安慰劑組相比較。

P 糖蛋白(P-glycoprotein)抑制劑：Fluticasone furoate 與 vilanterol 都是 P 糖蛋白(P-gp)的受質。在健康受試者中，與重複給藥(240 mg 每日一次)的 verapamil (一種強效的 P-gp 抑制劑及中效的 CYP3A4 抑制劑)合併投予並不會影響 vilanterol 的 C_{max} 或 AUC (見圖 2)。目前尚未進行過特定 P-gp 抑制劑與 fluticasone furoate 的藥物交互作用試驗。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

RELVAR ELLIPTA

目前尚未針對 RELVAR ELLIPTA 進行過致癌性、致突變性或生育力損害的研究；但有針對其個別成分 fluticasone furoate 與 vilanterol 所進行的研究，說明如下。

Fluticasone Furoate

在對大鼠和小鼠分別投予高達 9 及 19 mcg/kg/day (以 mcg/m² 為比較基礎，約為成人 MRHDID 的 0.5 倍)之吸入劑量的 2 年吸入給藥研究中，fluticasone furoate 並未引發任何與治療相關的腫瘤發生率升高的現象。

Fluticasone furoate 在細菌試驗中並未誘發基因突變，在一項以小鼠淋巴瘤 L5178Y 細胞所進行的體外哺乳類動物細胞變異試驗中也未造成染色體損害。在以大鼠進行的活體微核試驗中，也沒有任何證據顯示具有遺傳毒性。

對公大鼠及母大鼠分別投予劑量高達 29 及 91 mcg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，分別約相當於 MRHDID 的 3 倍及 8 倍)的吸入性 fluticasone furoate 之後，並未發現任何造成生育力損害的證據。[參見特定族群之使用(8.1)。]

Vilanterol

一項以小鼠進行的 2 年致癌性研究顯示，在 29,500 mcg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，約相當於成人 MRHDID 的 8,750 倍)的吸入劑量下，vilanterol 會導致母鼠中的卵巢管狀基質腺瘤發生率出現具統計意義的升高現象。在 615 mcg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，約相當於成人 MRHDID 的 530 倍)的吸入劑量下，腫瘤發生率並未出現升高的現象。

一項以大鼠進行的 2 年致癌性研究顯示，在高於或等於 84.4 mcg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，高於或等於成人 MRHDID 的 45 倍左右)的吸入劑量下，vilanterol 會導致母鼠中的卵巢繫膜平滑肌瘤發生率出現具統計意義的升高現象，並會導致腦下垂體腫瘤發生的潛伏期縮短。在 10.5 mcg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，約相當於成人 MRHDID 的 2 倍)的吸入劑量下，並未發現任何腫瘤。

這些在嚙齒動物中的腫瘤相關發現和先前見於其他β腎上腺素作用劑之報告的結果類似。目前並不確知這些發現和人類使用的關聯性。

Vilanterol 在下列遺傳毒性分析中的檢測結果都呈陰性反應：體外 Ames 分析、活體大鼠骨髓微核分析、活體大鼠非特定 DNA 合成(UDS)分析、以及體外敘利亞倉鼠胚胎 (SHE)細胞分析。Vilanterol 在體外小鼠淋巴瘤分析中的檢測結果為不確定。

在對公大鼠及母大鼠分別投予劑量高達 31,500 及 37,100 mcg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，約相當於 MRHDID 的 5,490 倍)之吸入性 vilanterol 後，並未發現任何造成生育力損害的證據。

14 臨床研究

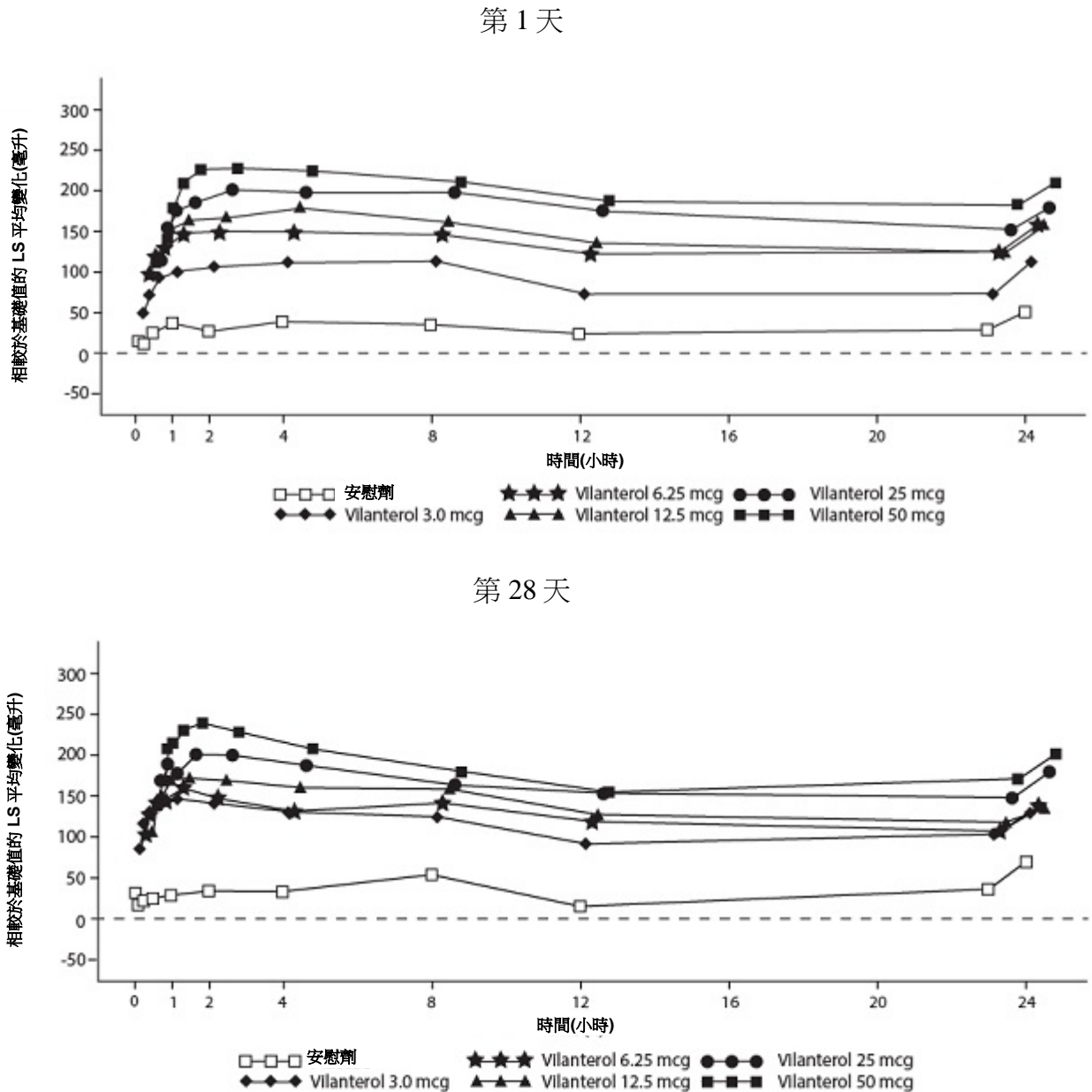
14.1 慢性阻塞性肺病

曾針對超過 24,000 位患有 COPD 的受試者評估 RELVAR ELLIPTA 的安全性與療效。發展研究計劃共包含 4 項為期 6 個月與 12 個月的療效確認試驗、3 項為期 12 週使用 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 的活性藥物比較試驗、一個長期試驗、以及為期較短的劑量範圍試驗。RELVAR ELLIPTA 的療效主要是以下文所論及的劑量範圍試驗及 4 項療效確認試驗為依據。

Vilanterol 的劑量選擇

Vilanterol 用於 COPD 之劑量選擇的依據為一項針對 602 位 COPD 患者評估於晨間投予 5 種劑量之 vilanterol (3 至 50 mcg)或安慰劑之結果的 28 天、隨機、雙盲、安慰劑對照性平行分組試驗。結果顯示，第 1 天與第 28 天的 FEV₁ 都呈現具劑量相關性較基礎值增加的現象(圖 3)。

圖 3. 第 1 天與第 28 天的投藥後系列 FEV₁ (0-24 小時，毫升)相較於基礎值的最小平方 (LS)平均變化



在 3、6.25、12.5、25 及 50 mcg 劑量組中，第 28 天的低谷 FEV₁ 相較於安慰劑組的差異分別為 92 毫升(95% CI：39，144)、98 毫升(95% CI：46，150)、110 毫升(95% CI：57，162)、137 毫升(95% CI：85，190)及 165 毫升(95% CI：112，217)。這些結果支持在 COPD 療效確認試驗針對 vilanterol 25 mcg 每天一次的療法進行評估。

Fluticasone Furoate 的劑量選擇

選擇針對 COPD 患者進行之第三期試驗中所欲使用的 fluticasone furoate 劑量時，是以針對氣喘患者進行的劑量範圍試驗為依據；這些試驗詳述於後文[參見臨床研究 (14.2)]。

療效確認試驗

4 項療效確認試驗評估了 RELVAR ELLIPTA 對肺功能(試驗 1 和 2)及惡化現象(試驗 3 和 4)的療效。

肺功能：

試驗 1 和 2 都是為期 24 週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，其設計目的為評估 RELVAR ELLIPTA 對 COPD 患者之肺功能的療效。在試驗 1 中，受試者於隨機分組後分別進入 RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200 mcg/25 mcg、fluticasone furoate 100 mcg、fluticasone furoate 200 mcg、vilanterol 25 mcg 及安慰劑治療組。在試驗 2 中，受試者於隨機分組後分別進入 RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg、fluticasone furoate 100 mcg、vilanterol 25 mcg 及安慰劑治療組。所有治療的投藥方式皆為每天吸入一次。

在 2,254 位患者中，有 70% 為男性，並有 84% 為高加索人。其平均年齡為 62 歲，平均吸菸史為 44 包年(pack years)，並有 54% 經確認為目前仍在吸菸者。在篩檢時，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 48% (範圍：14% 至 87%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁/FVC 比值為 47% (範圍：17% 至 88%)，平均可逆性百分比為 14% (範圍：-41% 至 152%)。

這兩項試驗的聯合主要療效評估指標皆為第 168 天時的投藥後加權平均 FEV₁ (0 至 4 小時)，以及第 169 天之低谷 FEV₁ (第 168 天投予最後一劑的 23 及 24 小時後所測得之 FEV₁ 值的平均值)相較於基礎值的變化。針對 fluticasone furoate/vilanterol 合併療法與 fluticasone furoate 的加權平均 FEV₁ 值進行比較，藉以評估 vilanterol 對 RELVAR ELLIPTA 的助益。針對 fluticasone furoate/vilanterol 合併療法與 vilanterol 的低谷 FEV₁ 進行比較，藉以評估 fluticasone furoate 對 RELVAR ELLIPTA 的助益。

第 168 天時，RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg 在加權平均 FEV₁ (0 至 4 小時)方面所呈現的增加幅度大於安慰劑與 fluticasone furoate 100 mcg (表 5)。

表 5. 治療 6 個月後之加權平均 FEV₁ (0-4 小時)與低谷 FEV₁ 相較於基礎值的最小平方平均變化

治療藥物	N	加權平均 FEV ₁ (0-4 小時) ^a (毫升)			低谷 FEV ₁ ^b (毫升)	
		相較於下述的差異			相較於下述的差異	
		安慰劑 (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)	安慰劑 (95% CI)	Vilanterol 25 mcg (95% CI)
試驗 1						
RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg	204	214 (161, 266)	168 (116, 220)	—	144 (91, 197)	45 (-8, 97)
RELVAR ELLIPTA 200 mcg/25 mcg	205	209 (157, 261)	—	168 (117, 219)	131 (80, 183)	32 (-19, 83)
試驗 2						
RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg	206	173 (123, 224)	120 (70, 170)	—	115 (60, 169)	48 (-6, 102)

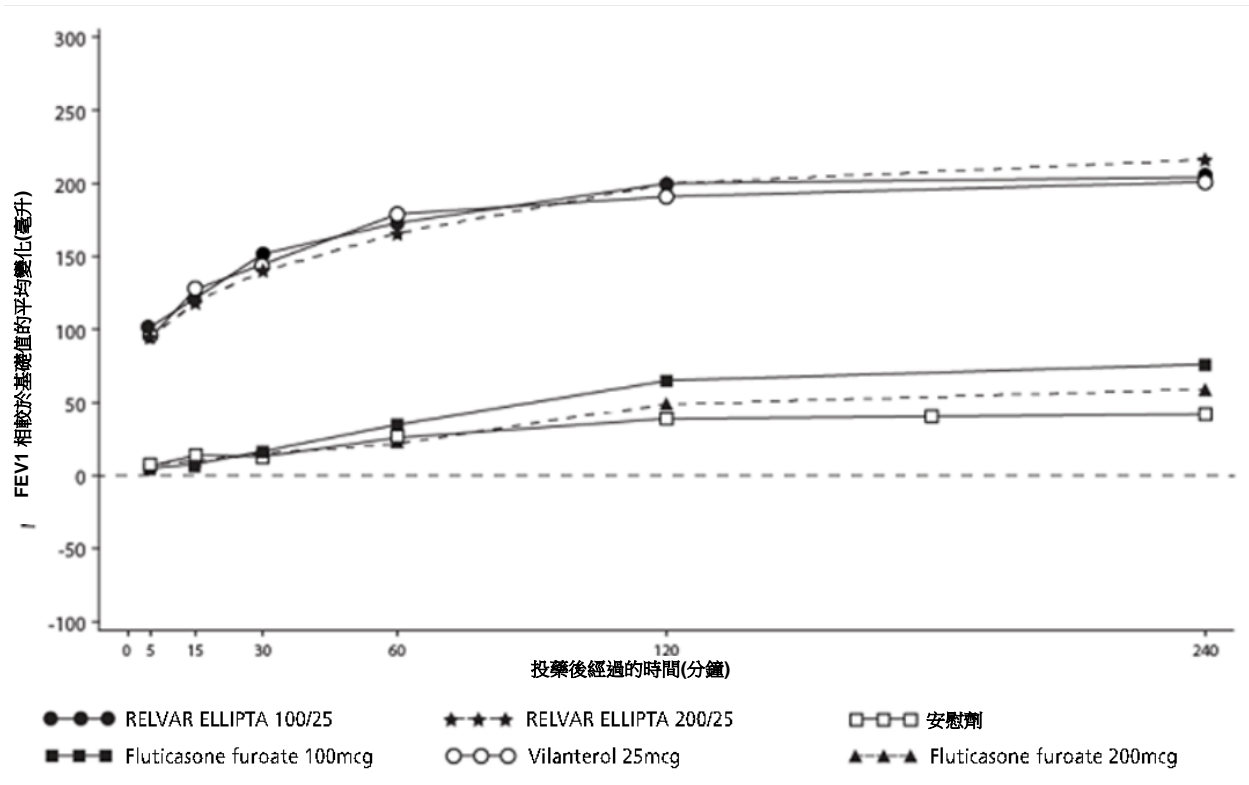
^a 第 168 天。

^b 第 169 天。

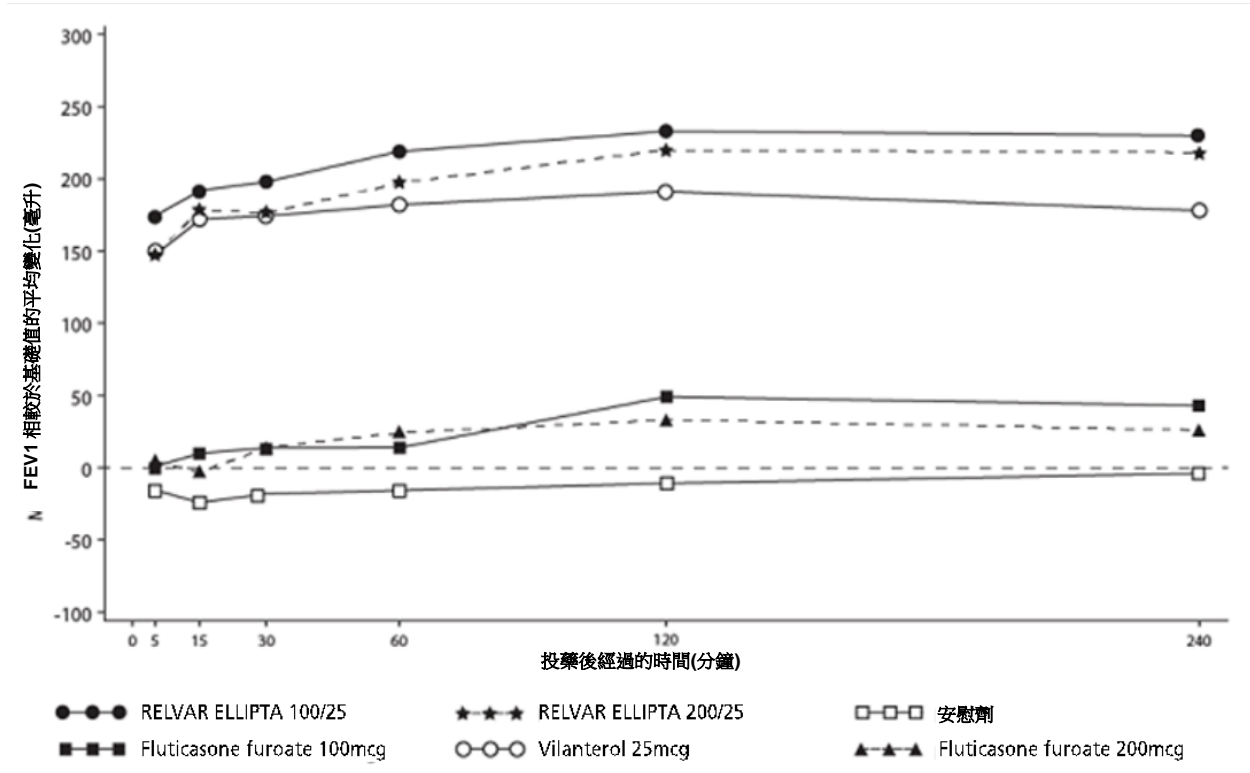
於投藥前及投藥後 4 小時進行系列肺量計評估。試驗 1 第 1 天及第 168 天的評估結果如圖 4 所示。在試驗 2 (未顯示)中也觀察到類似的結果。

圖 4. 第 1 天及第 168 天之投藥後系列 FEV₁ (0-4 小時，毫升)相較於基礎值的原始平均變化

第 1 天



第 168 天



第二項聯合主要評估指標為最後治療日後之低谷 FEV₁ 相較於基礎值的變化。在第 169 天時，試驗 1 和 2 都顯示各劑量之 fluticasone furoate/vilanterol 合併療法的低谷 FEV₁ 都有顯著較安慰劑組增加的現象(表 5)。RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg 與 vilanterol 的比較並未達到統計顯著(表 5)。

試驗 1 和 2 也將 FEV₁ 設定為次要指標並進行評估。尖峰 FEV₁ 的定義為第 1 天投予第 1 劑試驗藥物後 4 小時內所記錄的最大投藥後 FEV₁ (於 5、15 和 30 分鐘及 1、2 和 4 小時所記錄的檢測結果)。這兩項試驗也比較 RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg 治療組與安慰劑組其尖峰 FEV₁ 相較於基礎值之平均變化(分別為 152 與 139 毫升)的差異。在接受 RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg 治療的受試者中，開始產生作用(定義為 FEV₁ 較基礎值增加 100 毫升)的中位時間為 16 分鐘。

惡化現象：試驗 3 和 4 皆為隨機、雙盲、52 週試驗，其設計目的為評估 RELVAR ELLIPTA 對中度及重度 COPD 惡化之發生率的療效。所有受試者都先在 4 週導入期間接受 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 每日兩次的治療，然後經隨機分配進入下列其中一個治療組：RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200 mcg/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg 或 vilanterol 25 mcg。

這兩項試驗的主要療效評估變量皆為中度/重度惡化(exacerbations)的年發生率。另外也針對 fluticasone furoate/vilanterol 合併療法與 vilanterol 進行比較，藉以評估 fluticasone furoate 對 RELVAR ELLIPTA 的助益。在這 2 項試驗中，惡化的定義為 2 種以上的主要症狀(呼吸困難、痰量及膿痰)出現惡化的現象，或任一種主要症狀出現惡化的現象並同時出

現下列任一種次要症狀：連續至少 2 天的喉嚨痛、感冒(流鼻水及/或鼻塞)、無其他導因的發燒、以及咳嗽或喘鳴增加。COPD 惡化的現象如果須使用全身性皮質類固醇及/或抗生素治療，即視為中度惡化，如果須住院治療，即視為重度惡化。

試驗 3 和 4 共包含 3,255 位受試者，其中有 57% 為男性，並有 85% 為高加索人。其平均年齡為 64 歲，平均吸菸史為 46 包年(pack years)，並有 44% 經確認為目前仍在吸菸者。在篩檢時，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 45% (範圍：12% 至 91%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁/FVC 比值為 46% (範圍：17% 至 81%)，這表示受試族群的氣道阻塞程度為中度至極重度受損。平均可逆性百分比為 15% (範圍：-65% 至 313%)。

在這兩項試驗中，和 vilanterol 相比較，使用 RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg 治療之受試者中的中度/重度 COPD 惡化年發生率都較低(表 6)。

表 6. 中度及重度慢性阻塞性肺病惡化

治療藥物	N	平均年發生率 (惡化/年)	與 Vilanterol 相比較的比 率	95% CI
試驗 3				
RELVAR ELLIPTA 100/25	403	0.90	0.79	(0.64, 0.97)
RELVAR ELLIPTA 200/25	409	0.79	0.69	(0.56, 0.85)
Fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg	412	0.92	0.81	(0.66, 0.99)
Vilanterol 25 mcg	409	1.14	—	—
試驗 4				
RELVAR ELLIPTA 100/25	403	0.70	0.66	(0.54, 0.81)
RELVAR ELLIPTA 200/25	402	0.90	0.85	(0.70, 1.04)
Fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg	408	0.92	0.87	(0.72, 1.06)
Vilanterol 25 mcg	409	1.05	—	—

藥物比較試驗

過去曾進行三項為期 12 週的隨機、雙盲、雙虛擬試驗，以比較 RELVAR ELLIPTA 100/25 每天一次與 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 每天兩次這兩種療法，藉此評估 RELVAR ELLIPTA 在 COPD 患者中對連續肺功能檢測結果的療效。各項研究的主要評估指標是加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)在第 84 天時相較於基礎值的變化。在試驗 5 的 519 名患者中，64% 為男性且 97% 為白人；平均年齡為 61 歲；平均吸菸史為 40 包年(pack years)，並有 55% 經確認為目前仍在吸菸。在篩檢時，使用 RELVAR ELLIPTA 100/25 的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 48% (範圍：19% 至 70%)、平均(SD) FEV₁/FVC 比值為 0.51 (0.11)、而平均可逆性百分比為 11% (範圍：-12% 至 83%)。而使用 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 47% (範圍：14% 至 71%)、平均(SD) FEV₁/FVC 比值為 0.49 (0.10)、平均可逆性百分比為 11% (範圍：-13% 至 50%)。

在試驗 6 的 511 名患者中，68% 為男性且 94% 為白人；平均年齡為 62 歲；平均吸菸史為 35 包年(pack years)，並有 52% 經確認目前仍在吸菸。在篩檢時，使用 RELVAR ELLIPTA 100/25 的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 48% (範圍：18% 至 70%)、平均(SD) FEV₁/FVC 比值為 0.51 (0.10)，平均可逆性百分比為 12% (範圍：-56% 至 77%)。而使用 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 49% (範圍：15% 至 70%)、平均(SD) FEV₁/FVC 比值為 0.50 (0.10)、平均可逆性百分比為 12% (範圍：-66% 至 72%)。

在試驗 7 的 828 名患者中，72% 為男性且 98% 為白人；平均年齡為 61 歲；平均吸菸史為 38 包年(pack years)，並有 60% 經確認目前仍在吸菸。在篩檢時，使用 RELVAR ELLIPTA 100/25 的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 48% (範圍：18% 至 70%)、平均(SD) FEV₁/FVC 比值為 0.52 (0.10)、平均可逆性百分比為 12% (範圍：-26% 至 84%)。而使用 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 48% (範圍：16% 至 70%)、平均(SD) FEV₁/FVC 比值為 0.51 (0.10)、平均可逆性百分比為 12% (範圍：-15% 至 67%)。

在試驗 5 中，加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)相較於基礎值的平均(SE)變化，在 RELVAR ELLIPTA 100/25 組內為 174 (15)毫升，而 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 組內為 94 (16)毫升(療法間差異：80 毫升；95% CI：37, 124； $P < 0.001$)。在試驗 6 和試驗 7 中，加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)相較於基礎值的平均(SE)變化，在 RELVAR ELLIPTA 100/25 組內分別為 142 (18)毫升和 168 (12)毫升，而 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 組內分別為 114 (18)毫升和 142 (12)毫升(試驗 6 的療法間差異：29 毫升；95% CI：-22, 80； $P = 0.267$ ；試驗 7 的療法間差異：25 毫升；95% CI：-8, 59； $P = 0.137$)。

死亡率試驗

有一項隨機、雙盲、多中心、跨國試驗曾前瞻性地評估 RELVAR ELLIPTA 100/25 的療效，並和安慰劑進行存活期方面的比較。這項試驗是一項事件驅動性(event-driven)試驗，並且是對患者持續追蹤至有足夠的死亡病例為止。在這項試驗中，共有 16,568 位 40 至 80 歲的受試者分別接受 RELVAR ELLIPTA 100/25 (n=4,140)、fluticasone furoate 100 mcg (n=4,157)、vilanterol 25 mcg (n=4,140)或安慰劑(n=4,131)的治療。受試者均接受最長達 4 年的治療，中位治療時間為 1.5 年。就所有的治療組而言，存活期終點指標方面的中位追蹤時間為 1.8 年。所有的受試者都患有氣流中度受限(FEV₁ $\geq 50\%$ 但 $\leq 70\%$ 預計值)的 COPD，並且都有心血管疾病的病史或風險。主要的終點指標為所有導因的死亡。次要的療效終點指標包括 FEV₁降低速率、中度/重度 COPD 惡化的年發生率、以及健康相關生活品質(評估指標為針對 COPD 患者的聖喬治呼吸問卷(SGRQ-C))。

存活期：和安慰劑相比較，使用 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療時的存活期並未獲得明顯的改善(風險比率：0.88；95% CI：0.74, 1.04)。RELVAR ELLIPTA 100/25 組中的死亡率為每 100 個病患-年 3.1 例，安慰劑組為 3.5 例，fluticasone furoate 組為 3.2 例，vilanterol 組為 3.4 例。

肺功能：在以 FEV₁ 為評估指標的肺功能降低速率方面，RELVAR ELLIPTA 100/25 組的治療中估算結果較安慰劑組減慢了 8 毫升/年(95% CI：1, 15)。

惡化：和安慰劑相比較，使用 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療可使中度/重度惡化的治療中年發生率降低 29% (95% CI：22，35)。使用 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療可使中度/重度惡化的年發生率較 fluticasone furoate 組降低 19% (95% CI：12，26)，較 vilanterol 組降低 21% (95% CI：14，28)。在 RELVAR ELLIPTA 100/25 組中，治療中之中度/重度惡化的年發生率為 0.25，安慰劑組為 0.35，fluticasone furoate 組為 0.31，vilanterol 組為 0.31。

和安慰劑相比較，使用 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療可使重度惡化(亦即須住院治療)的治療中年發生率降低 27% (95% CI：13，39)。使用 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療可使須住院治療之惡化的治療中年發生率較 fluticasone furoate 組降低 11% (95% CI：-6，25)，較 vilanterol 組降低 9% (95% CI：-8，24)。

健康相關生活品質：聖喬治呼吸問卷(SGRQ)是一種針對特定疾病的病患報告式評估工具，評估的項目包括症狀、活動能力、以及對日常生活的影響。本試驗所使用的是 SGRQ-C 問卷，這是一種由原始 SGRQ 問卷衍生而來的簡版問卷。為了進行報告，評估的結果都轉換成 SGRQ 模式。在涵蓋 4,443 位受試者的子群中，RELVAR ELLIPTA 100/25 組的一年治療中 SGRQ 療效反應率(定義為評分變化達 4 以上(閾值))為 49%，安慰劑組為 47%，fluticasone furoate 組為 48%，vilanterol 組為 48% (RELVAR ELLIPTA 100/25 與安慰劑相比較的勝算比為 1.18；95% CI：0.97, 1.44)。

14.2 氣喘

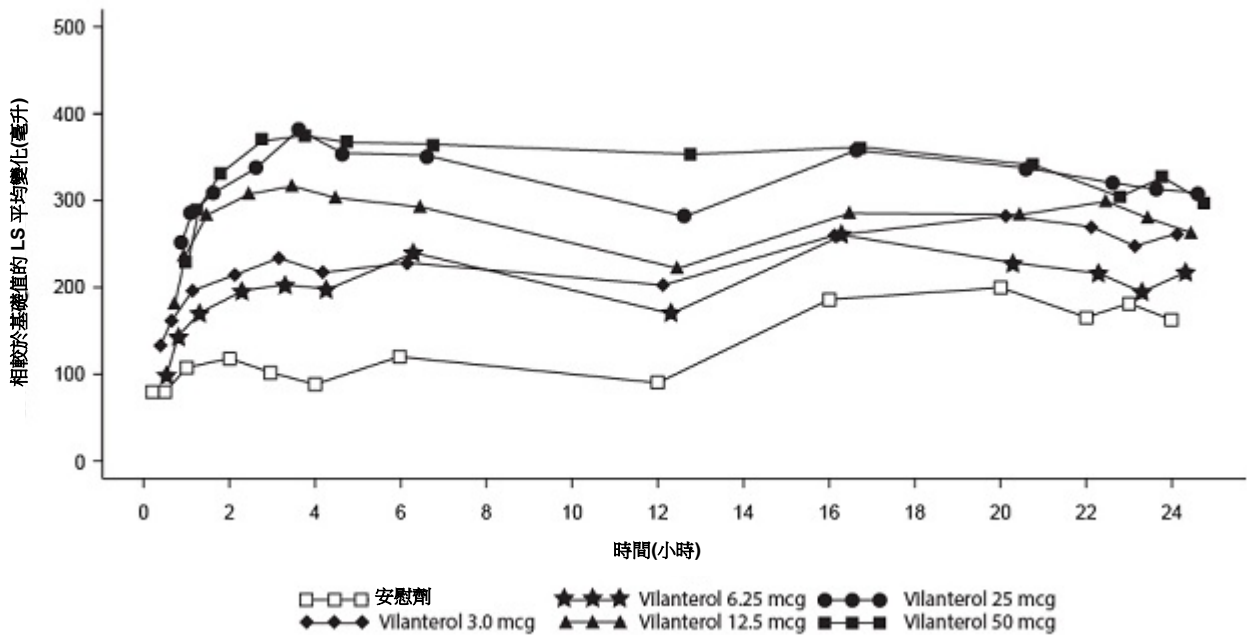
曾針對 9,969 位患有氣喘的受試者評估 RELVAR ELLIPTA 的安全性與療效。發展研究計劃共包含 4 項療效確認試驗(2 項為期 12 週、1 項為期 24 週，以及 1 項為期 24 至 76 週的惡化試驗)、1 項為期 24 週使用 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 的活性藥物比較試驗、以及為期較短的劑量範圍試驗。RELVAR ELLIPTA 的療效主要是以下文所論及的劑量範圍試驗及 4 項療效確認試驗為依據。

Vilanterol 的劑量選擇

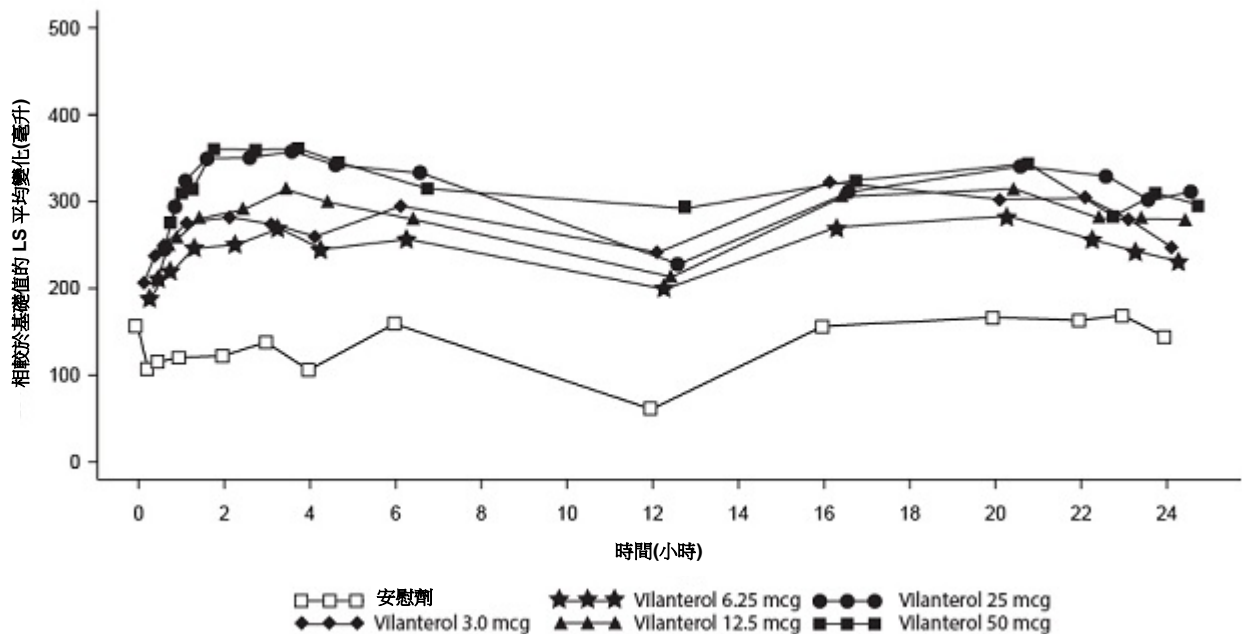
Vilanterol 用於氣喘之劑量選擇的依據為一項針對 607 位氣喘患者評估於夜間投予 5 種劑量之 vilanterol (3 至 50 mcg)或安慰劑的 28 天、隨機、雙盲、安慰劑對照性平行分組試驗，其結果顯示，第 1 天與第 28 天的 FEV₁ 都呈現具劑量相關性較基礎值增加的現象(圖 5)。

圖 5. 第 1 天與第 28 天的投藥後系列 FEV₁ (0-24 小時，毫升)相較於基礎值的最小平方 (LS)平均變化

第 1 天



第 28 天



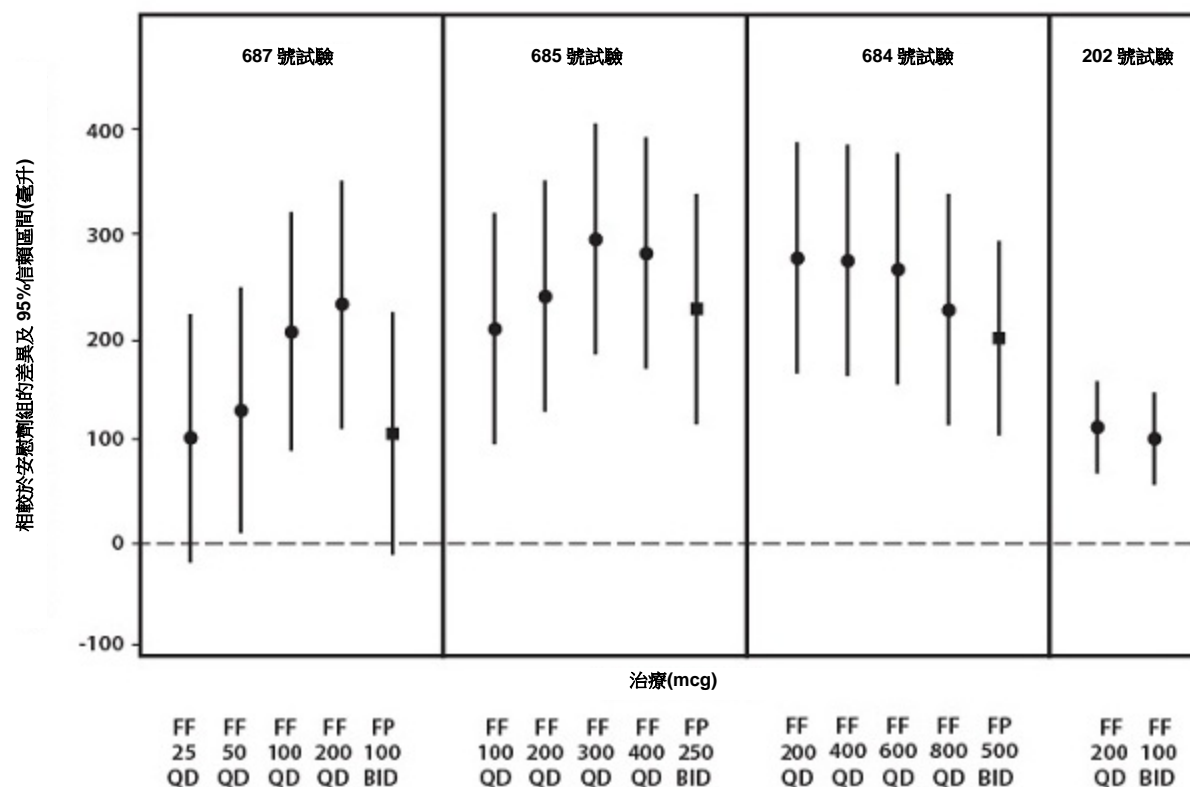
在 3、6.25、12.5、25 及 50 mcg 劑量組中，第 28 天的低谷 FEV₁ 相較於安慰劑組的差異分別為 64 毫升(95% CI：-36，164)、69 毫升(95% CI：-29，168)、130 毫升(95% CI：30，230)、121 毫升(95% CI：23，220)及 162 毫升(95% CI：62，261)。這些結果和次要評

估指標的結果，支持在氣喘療效確認試驗針對 vilanterol 25 mcg 每天一次的療法進行評估。

Fluticasone Furoate 的劑量選擇

有 3 項以氣喘患者進行的隨機、雙盲、安慰劑對照性、8 週試驗曾針對每日一次 8 種 fluticasone furoate 劑量(25 至 800 mcg) 進行評估。在 25 至 200 mcg 的劑量中，第 8 週的低谷 FEV₁ 有呈劑量相關性的增加現象，但在 200 mcg 以上的劑量中則無任何具一致性的額外效益。為評估投藥的頻率，另有一項試驗曾針對 fluticasone furoate 200 mcg 每日一次和 fluticasone furoate 100 mcg 每日兩次進行比較，試驗的結果支持選擇每日一次的投藥頻率(圖 6)。

圖 6. Fluticasone Furoate 的劑量範圍和投藥頻率試驗



FF = fluticasone furoate, FP = fluticasone propionate, QD = 每日一次, BID = 每日兩次。

療效確認試驗

RELVAR ELLIPTA 的療效，曾在 4 項針對罹患氣喘之成人和青少年受試者進行的隨機、雙盲、平行分組臨床試驗中接受評估。其中 3 項試驗的設計是在現行接受 ICS，或接受一種 ICS 加上一種 LABA 組成之併用療法期間，病情仍未受控制的受試者中，評估每天一次 RELVAR ELLIPTA 的安全性及療效(試驗 1、2、3)。另一項為期 24 至 76 週的惡化試驗，其目的是證明 RELVAR ELLIPTA 100/25 的治療，相較於 fluticasone furoate 100 mcg 可顯著降低氣喘惡化的風險(以首次氣喘惡化時間作為指標)(試驗 5)。本試驗收錄在進入試驗前一年內曾發生一或多次氣喘惡化的受試者。上述 4 項試驗及藥物比較試驗(試驗 6)的人口統計學特性，可見於表 7。雖然這些試驗中包括年齡 12 到 17 歲的受試

者，RELVAR ELLIPTA 並未核准用於此年齡患者[參見適應症與用途(1.2)、不良反應(6.2)、特殊族群之使用(8.4)]。

表 7. 氣喘試驗 1、2、3、5、6 的人口統計學特性

指標	試驗 1 n = 609	試驗 2 n = 1,039	試驗 3 n = 586	試驗 5 n = 2,019	試驗 6 n = 806
平均年齡(歲) (範圍)	40 (12, 84)	46 (12, 82)	46 (12, 76)	42 (12, 82)	43 (12, 80)
女性(%)	58	60	59	67	61
白人(%)	84	88	84	73	59
氣喘罹患時間(年)	12	18	16	16	21
從未吸菸 ^a (%)	N/A	84	N/A	86	81
基礎期的用藥前 FEV ₁ (L)	2.32	1.97	2.15	2.20	2.03
基礎期的平均預計 FEV ₁ 百分比(%)	70	62	67	72	68
可逆性百分比	29	30	29	24	28
絕對可逆性(毫升)	614	563	571	500	512

^a 試驗未收錄目前吸菸者；過往吸菸者的吸菸史低於 10 包/年。

試驗1、2、3都是為期12或24週的試驗，評估RELVAR ELLIPTA對於氣喘患者之肺功能的療效。在試驗1中，受試者隨機分組進入RELVAR ELLIPTA 100/25、fluticasone furoate 100 mcg或安慰劑組。在試驗2中，受試者隨機分組進入RELVAR ELLIPTA 100/25、RELVAR ELLIPTA 200/25或fluticasone furoate 100 mcg組。在試驗3中，受試者隨機分組進入RELVAR ELLIPTA 200/25、fluticasone furoate 200 mcg或fluticasone propionate 500 mcg組。所有治療的投藥方式皆為每天吸入一次，但fluticasone propionate例外，為每天兩次。正在使用一種ICS或一種ICS加上一種LABA (ICS的劑量依試驗和氣喘嚴重度不同而異)的受試者會先進入一段4週的導入期，並於導入期間停用LABA治療。導入期間通報出症狀和/或曾使用救援β₂腎上腺素作用劑的受試者，會繼續參加試驗。

試驗1和3的聯合主要療效評估指標皆為試驗評估終點(分別為12週和24週)的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化，以及最後一劑試驗藥物約24小時後低谷FEV₁相較於基礎值的變化。試驗2的主要療效評估指標是第12週的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化，第12週時的最後一劑試驗藥物約24小時後低谷FEV₁相較於基礎值的變化則是次要評估指標(參見表8)。加權平均FEV₁ (0至24小時)是由用藥前30分鐘至用藥後5、15、30分鐘及1、2、3、4、5、12、16、20、23、24小時的連續測量。其他次要評估指標包括：相較於基礎值變化的24小時期間未使用救援藥物及24小時期間無症狀佔治療期間的百分比。

表 8. 試驗評估終點時，加權平均 FEV₁ (0-24 小時) (毫升)及低谷 FEV₁ (毫升)相較於基礎值的變化(試驗 1、2、3)

試驗(期間) 背景療法	n	加權平均 FEV ₁ (0-24 小時) (毫升)		
		相較於下述的差異		
療法		安慰劑 (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)
試驗 1 (12 週) 低劑量至中劑量 ICS，或低劑量 ICS + LABA				
RELVAR ELLIPTA 100/25	108	302 (178, 426)	116 (-5, 236)	—
試驗 2 (12 週) 中劑量至高劑量 ICS，或中劑量 ICS + LABA				
RELVAR ELLIPTA 100/25	312	—	108 (45, 171)	—
試驗 3 (24 週) 高劑量 ICS，或中劑量 ICS + LABA				
RELVAR ELLIPTA 200/25	89	—	—	136 (1, 270)
試驗(期間) 背景療法	n	低谷 FEV ₁ (毫升)		
		相較於下述的差異		
療法		安慰劑 (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)
試驗 1 (12 週) 低劑量至中劑量 ICS，或低劑量 ICS + LABA				
RELVAR ELLIPTA 100/25	200	172 (87, 258)	36 (-48, 120)	—
試驗 2 (12 週) 中劑量至高劑量 ICS，或中劑量 ICS + LABA				
RELVAR ELLIPTA 100/25	334	—	77 (16, 138)	—
試驗 3 (24 週) 高劑量 ICS，或中劑量 ICS + LABA				
RELVAR ELLIPTA 200/25	187	—	—	193 (108, 277)

ICS = 吸入性皮質類固醇，LABA = 長效型β₂腎上腺素作用劑。

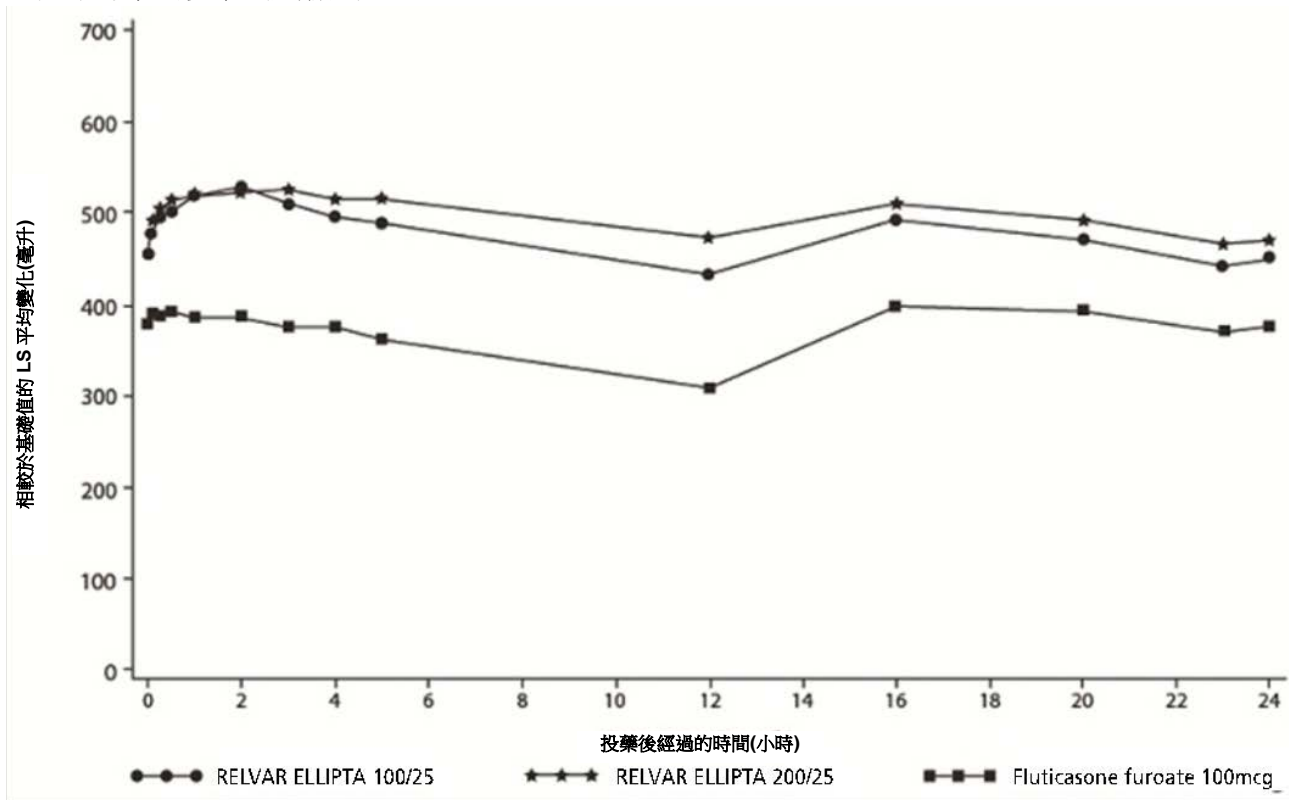
試驗 1 曾評估一部分受試者($n = 309$)的加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)。第 12 週時，RELVAR ELLIPTA 100/25 組的加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)相較於基礎值的變化顯著大於安慰劑組(302 毫升；95% CI：178, 426； $P < 0.001$) (表 8)。RELVAR ELLIPTA 100/25 的加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)相較於基礎值的變化在數值上大於 fluticasone furoate 100 mcg，但統計上不顯著(116 毫升；95% CI：-5, 236)。第 12 週時，RELVAR ELLIPTA 100/25 組的低谷 FEV₁ 相較於基礎值的變化顯著大於安慰劑組(172 毫升；95% CI：87, 258； $P < 0.001$) (表 8)。RELVAR ELLIPTA 100/25 的低谷 FEV₁ 相較於基礎值的變化在數值上大於 fluticasone furoate 100 mcg，但統計上不顯著(36 毫升；95% CI：-48, 120)。

在試驗 2 中，RELVAR ELLIPTA 100/25 組的加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)相較於基礎值的變化在第 12 週時顯著大於 fluticasone furoate 100 mcg 組(108 毫升；95% CI：45, 171； $P < 0.001$) (表 8)。在一項敘述性分析中，第 12 週時 RELVAR ELLIPTA 200/25 的加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)相較於基礎值的變化數值上大於 RELVAR ELLIPTA 100/25 (24 毫升；95% CI：-37, 86)。第 12 週時，RELVAR ELLIPTA 100/25 組的低谷 FEV₁ 相較於基礎值的變化顯著大於 fluticasone furoate 100 mcg 組(77 毫升；95% CI：16, 138； $P = 0.014$) (表 8)。在一項敘述性分析中，第 12 週時 RELVAR ELLIPTA 200/25 的低谷 FEV₁ 相較於基礎值的變化，在數值上大於 RELVAR ELLIPTA 100/25 (16 毫升；95% CI：-46, 77)。

在試驗 3 中，第 24 週 RELVAR ELLIPTA 200/25 組的加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)相較於基礎值的變化顯著大於 fluticasone furoate 200 mcg 組(136 毫升；95% CI：1, 270； $P = 0.048$) (表 8)。第 24 週 RELVAR ELLIPTA 200/25 的低谷 FEV₁ 相較於基礎值的變化，顯著大於 fluticasone furoate 200 mcg (193 毫升；95% CI：108, 277； $P < 0.001$)。

在試驗 2 和 3 中，以最後一劑 RELVAR ELLIPTA 後 24 小時期間的加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時) 來顯示肺功能獲得改善。在試驗 1、2、3 中，連續 FEV₁ 測量自用藥前 30 分鐘至用藥後 5、15、30 分鐘及 1、2、3、4、5、12、16、20、23、24 小時測量。試驗 2 的結果已顯示於圖 7。

圖 7. 治療 12 週後，24 小時內個別連續 FEV₁ (毫升) 評估結果相較於基礎值的最小平方 (LS) 的平均變化 (試驗 2)



在接受 RELVAR ELLIPTA 100/25 (試驗 2) 或 RELVAR ELLIPTA 200/25 (試驗 3) 的受試者中，24 小時期間不需使用救援藥物 β_2 腎上腺素作用劑的百分比及 24 小時期間無氣喘症狀的百分比相較於基礎值的改善量，都分別顯著大於接受 fluticasone furoate 100 mcg 或 fluticasone furoate 200 mcg 治療的受試者。在一項敘述性分析(試驗 2)中，接受 RELVAR ELLIPTA 200/25 的受試者，其 24 小時期間不需使用救援藥物 β_2 腎上腺素作用劑的百分比及 24 小時期間無氣喘症狀的百分比相較於基礎值的改善量，在數值上優於接受 RELVAR ELLIPTA 100/25 的受試者。

試驗 5 是一項為期 24 至 76 週的惡化事件驅動性(event-driven)試驗，目的是評估在罹患氣喘的受試者中，RELVAR ELLIPTA 100/25 相較於 fluticasone furoate 100 mcg，能否顯著降低氣喘惡化的風險(以首次氣喘惡化時間作為指標)。以接受低劑量至高劑量 ICS(fluticasone propionate 100 mcg 至 500 mcg 每天兩次，或等效藥物)，或以低劑量至中劑量 ICS 併用一種 LABA (fluticasone propionate/salmeterol 100 mcg/50 mcg 至 250 mcg/50 mcg 每天兩次，或等效藥物)，並且曾在進入試驗前一年內，發生一或多次需要以口服型/全身性皮質類固醇治療的氣喘惡化事件，或為了治療氣喘而前往急診室就診或住院的受試者，先進入一段 2 週導入期，並於導入期間停用 LABA 的治療。導入期間通報出症狀和/或曾使用救援 β_2 腎上腺素作用劑的受試者，會繼續參加試驗。

主要評估指標是首次氣喘惡化經歷的時間。氣喘惡化係定義為需要使用全身性皮質類固醇治療至少 3 天的氣喘病情加劇事件，或因為需要以全身性皮質類固醇治療氣喘而住

院或至急診室就診。氣喘惡化率是一項次要評估指標。在用以分析首次氣喘惡化時間的Cox模型中，RELVAR ELLIPTA 100/25 相較於 fluticasone furoate 100 mcg 的危險比為 0.795 (95% CI：0.642, 0.985)。這代表 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療組受試者相較於 fluticasone furoate 100 mcg 治療組受試者，發生氣喘惡化的風險下降 20% ($P = 0.036$)。在 RELVAR ELLIPTA 100/25 治療組和 fluticasone furoate 100 mcg 治療組受試者中，分別可觀察到 0.14 和 0.19 的每人年氣喘惡化率(發生率下降 25%；95% CI：5%, 40%)。

藥物比較試驗

試驗 6 是一項為期 24 週比較每天一次 RELVAR ELLIPTA 100/25 和每天兩次 fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 兩種療法之療效的試驗(N = 806)。接受中劑量 ICS(fluticasone propionate 250 mcg 每天兩次，或等效藥物)的受試者先進入一段 4 週導入期，而且所有受試者都在導入期間接受 fluticasone propionate 250 mcg 每天兩次的治療。主要評估指標為在第 24 週時，加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)相較於基礎值的變化。

RELVAR ELLIPTA 100/25 的加權平均 FEV₁ (0 至 24 小時)相較於基礎值的平均變化(SE)為 341 (18.4)毫升， fluticasone propionate/salmeterol 250 mcg/50 mcg 則為 377 (18.5) 毫升(兩組差異：-37 毫升；95% CI：-88, 15； $P = 0.162$)。

藥劑學特性

【賦形劑】

Lactose monohydrate (含有乳蛋白)

(每一貯藥囊中含約有 12.5 毫克單水乳糖)

Magnesium stearate

【不相容性】

無。

【有效期限】

請參閱外盒包裝。

【貯存注意事項】

使用中架儲期

自藥盒中取出之後，本品最久可存放：

1 個月：在 30°C 以下的環境

特殊貯存注意事項

請貯存於 30°C 以下的環境

【容器之性質與內容物】

塑膠製 Ellipta 吸入器的組成包括一個淺灰色的主體、一個淡藍色的吸口蓋、以及一個劑量計數器，並盛裝在一個裝有一包乾燥劑的鋁箔藥盒中。此藥盒係以一層可撕開的鋁箔封蓋密封。

此吸入器中裝有兩條送藥帶，每條送藥帶上有 14 或 30 個整齊分佈的貯藥囊，每一個貯藥囊中裝有一劑白色藥粉。

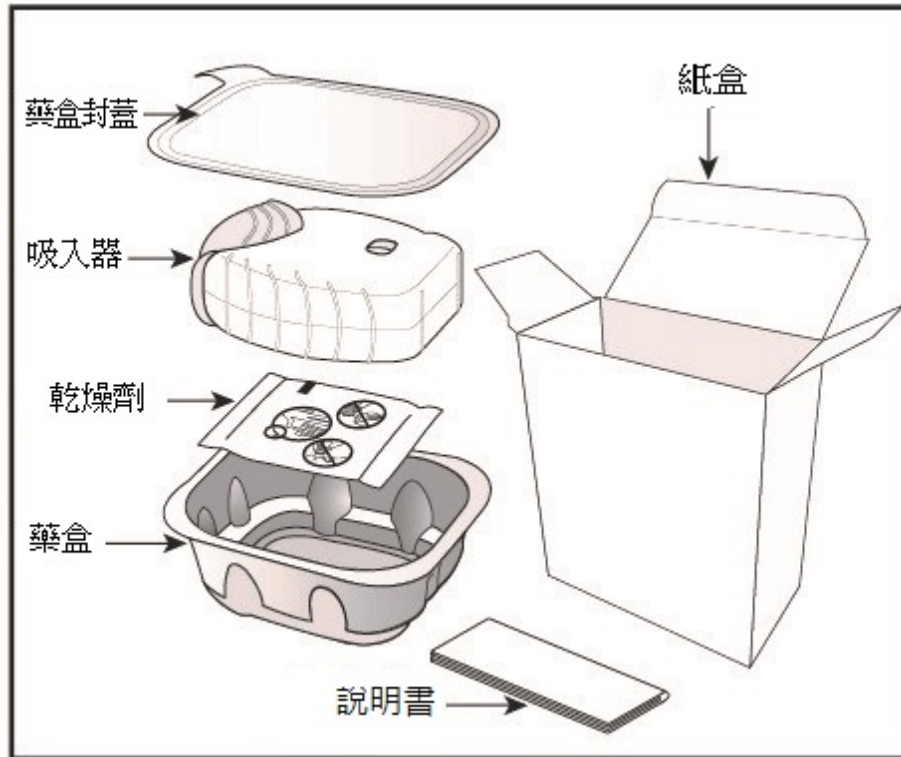
【使用及操作說明】

僅可經口吸入。

在您開始使用之前，請詳閱以下說明：

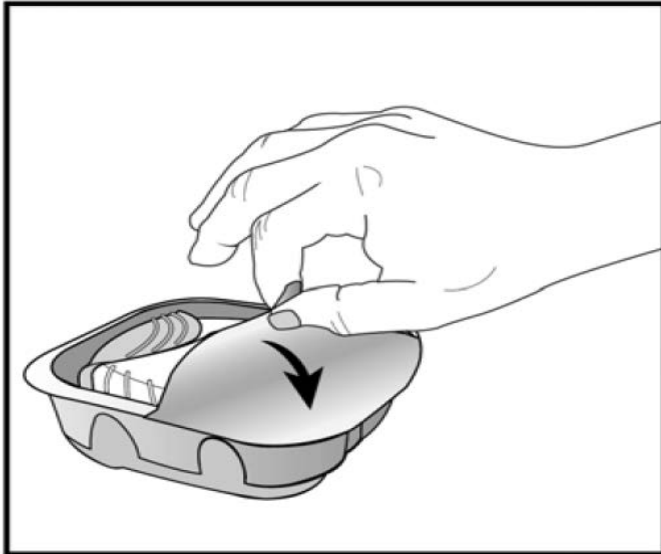
- 如果您將吸口蓋打開再關上，但又未吸入藥物，您會浪費掉該劑藥物。
- 該劑浪費掉的藥物會被密封在吸入器內部，但沒辦法再供使用。
- 不可能會意外地一次吸入兩倍或過多的藥物劑量。

您的潤娃易利達乾粉吸入器

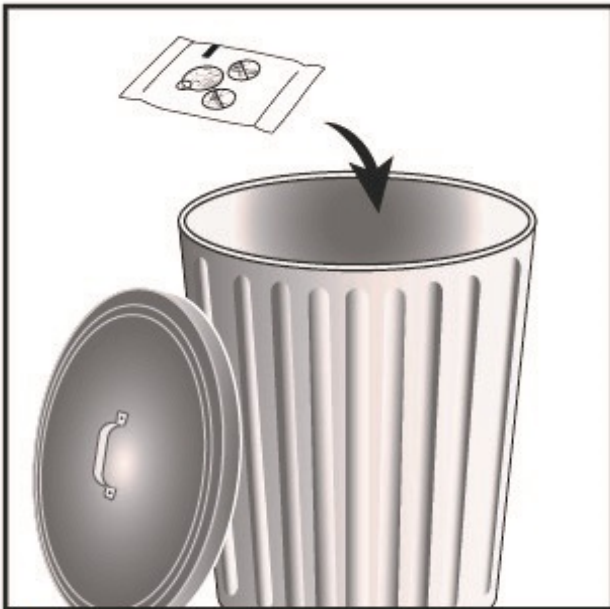


如何使用您的吸入器

- 潤娃易利達係盛裝在一個鋁箔藥盒中。
- 撕開封蓋來打開藥盒。參見圖一。
- 藥盒中裝有一包用以降低濕氣的乾燥劑。切勿吞食或吸食。將這包乾燥劑丟棄於垃圾桶中確保孩童與寵物無法取得。參見圖二。



圖一



圖二

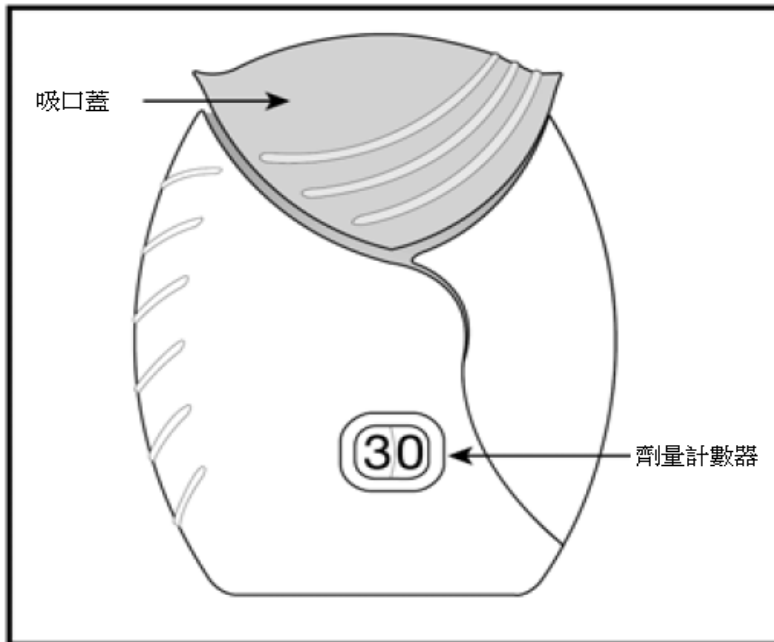
重要資訊：

- 您的吸入器含有 30 劑(如果您使用醫院用包裝或樣品包裝為 14 劑)。
- 每次您完全打開吸口蓋(您會聽到「卡嗒」聲)，藥物現在已經準備好可供吸入使用。劑量計數器會遞減數字，確認已上好一劑藥物。
- 如果您將吸口蓋打開再關上，但又未吸入藥物，您會浪費掉該劑藥物。該劑浪費掉的藥物會被密封在吸入器內部，但沒辦法再供使用。不可能會意外地一次吸入兩倍或過多的藥物劑量。
- 在您尚未準備好要吸入一劑藥物之前，請勿將吸口蓋打開。當吸入器已準備好，為了確保不浪費一劑藥物，在您尚未吸入藥物之前請勿關上吸口蓋。

- 請在吸入器標籤上寫「藥盒開封」以及「丟棄」日期。「丟棄」日期不可超過「藥盒開封」後的一個月。

檢查劑量計數器。參見圖三。

- 在尚未開始使用吸入器之前，劑量計數器會顯示 30 劑(如果您使用醫院用包裝或樣品包裝為 14 劑)。這數字是存放於吸入器的劑量數。
- 當您每一次打開吸口蓋時，您已準備好一個劑量。
- 每次您打開吸口蓋，計數便會減 1。



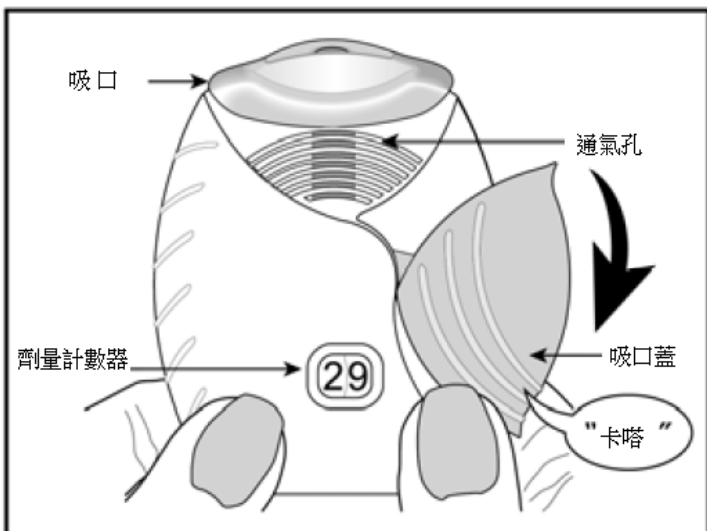
圖三

準備您的吸入器：

待您準備好要使用您的藥物時，再打開吸口蓋。

步驟一：打開吸入器的吸口蓋。參見圖四。

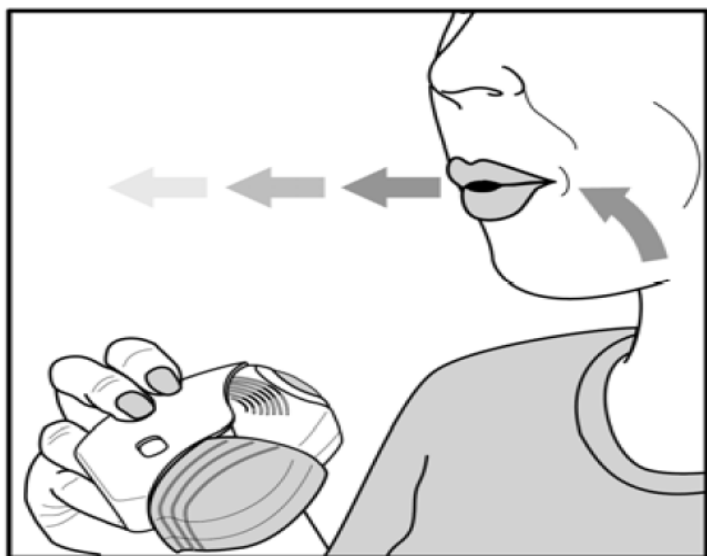
- 將吸口蓋向下滑到底並暴露吸口。您應該會聽到「卡嗒」聲。劑量計數器會遞減 1。您不需要振搖此類型的吸入器。您的吸入器現在已經準備好可供吸入使用。
- 在您聽到「卡嗒」聲時，如果劑量計數器的數字並未遞減，吸入器將不會送出藥物。如果發生此類情況，請聯絡您的藥師或處方醫師。



圖四

步驟二：呼氣。參見圖五。

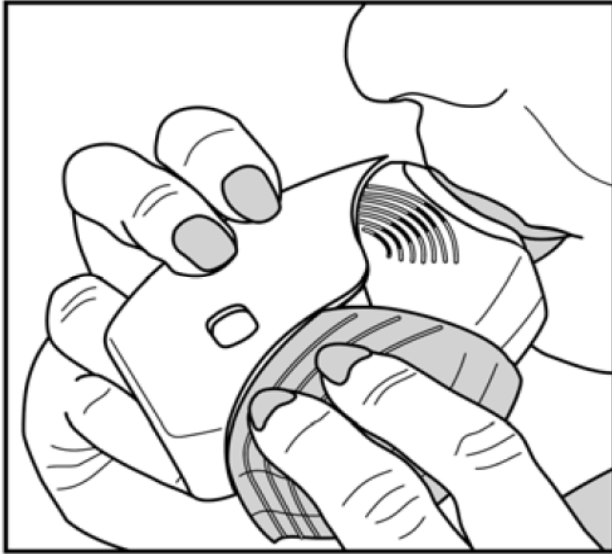
- 握住吸入器，但不要靠近您的口部，然後盡量呼氣。切勿將氣吹入吸口。



圖五

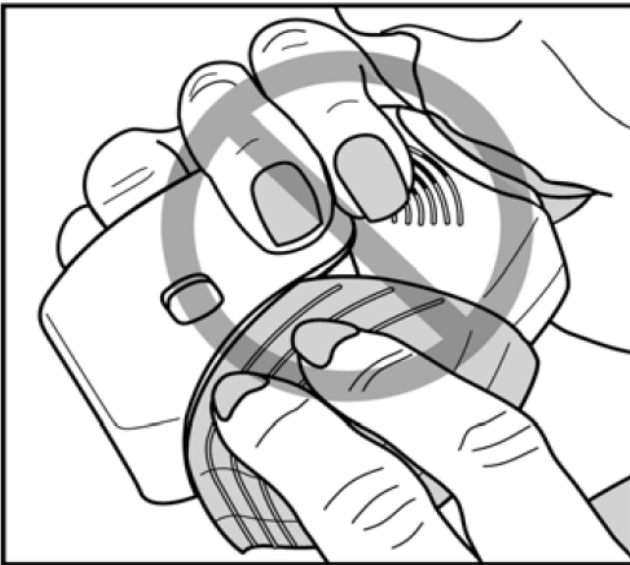
步驟三：吸入您的藥物。參見圖六。

- 將吸口放在您的雙唇之間，然後閉上雙唇緊含吸口。您的雙唇應該要吻合於吸口處的弧度。
- 以長而穩定的方式深吸一口氣。請勿由您的鼻子吸入。



圖六

切勿讓您的手指擋住通氣孔。參見圖七。



圖七

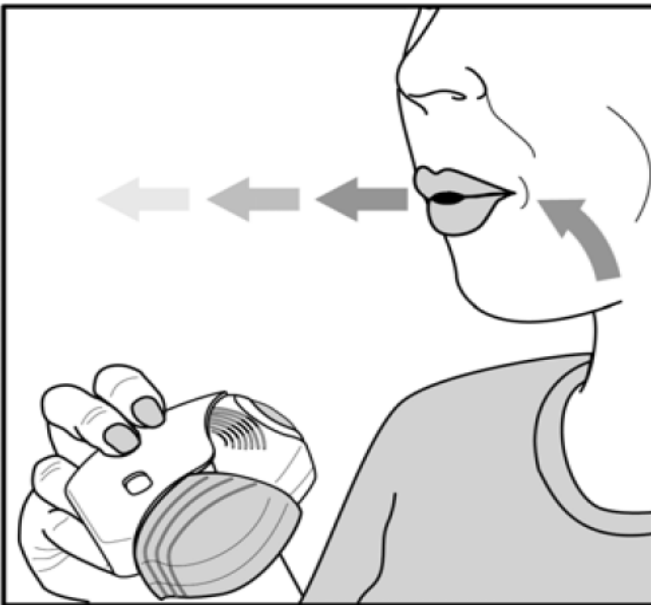
- 將吸入器自您的口中移開。
盡可能擷住這口氣，至少 3-4 秒(或在您舒適的前提下盡量擷住這口氣)。參見圖八。



圖八

步驟四：慢慢輕輕地呼氣。參見圖九。

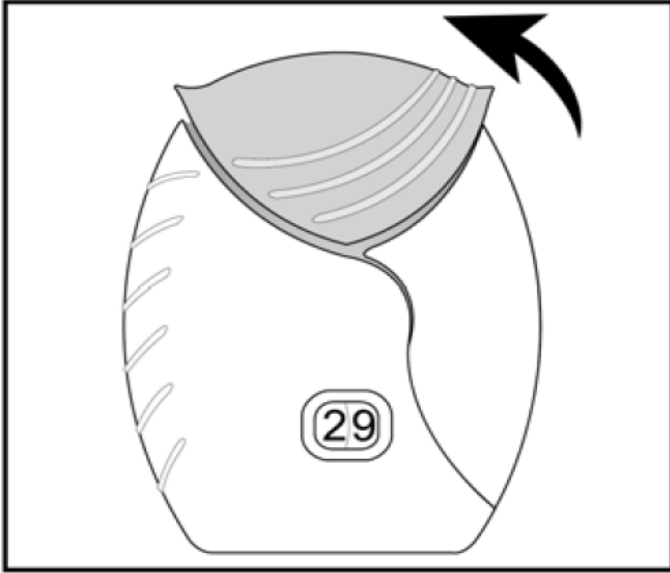
- 您可能無法嚐到或感覺到藥物，即使在您正確使用吸入器的情況下也是如此。
- 如果您沒有感覺到或嚐到藥物，切勿吸入另一劑量。



圖九

步驟五：關閉吸入器。參見圖十。

- 在關上吸口蓋之前，如有需要您可以清潔吸口，請使用乾面紙。但不需要常態性的清潔。
- 將吸口蓋向上滑動，直到蓋住整個吸口。



圖十

步驟六：漱洗口腔。參見圖十一。

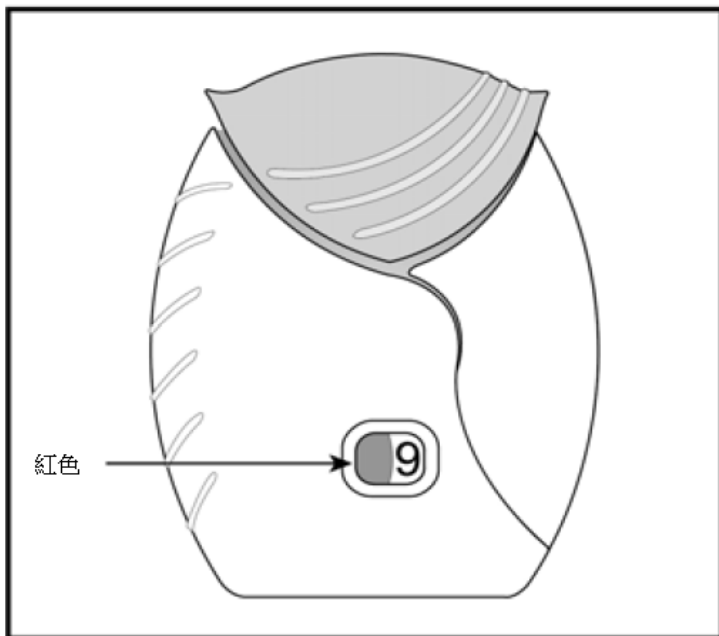
- 使用吸入器後，以水漱洗口腔，並把水吐出。**請勿吞入水。**



圖十一

重要事項：何時需要準備新的吸入器

- 當您的吸入器只剩下小於 **10 劑** 的劑量。劑量計數器的左邊會呈現紅色提醒您需要準備新的吸入器。參見圖十二。
- 在您使用了最後一劑藥物之後，劑量計數器會顯示數字 0，此時您的吸入器已經空了。
- 將空的吸入器丟棄於垃圾桶中，確保孩童與寵物無法取得。



圖十二

並非所有的包裝規格在每一個國家都會上市販售。

版本編號：**TW04 (USPI 01/2019)**

版本日期：**2019 年 2 月**

製造廠：Glaxo Operations UK Limited

廠 址：Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

藥 商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓

RELVAR ELLIPTA 是與 Innoviva 公司合作開發的產品。

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies

©2019 GSK group of companies or its licensor