

英克賜易利達 55 mcg 乾粉吸入劑

Incruse Ellipta 55 mcg Inhalation Powder

衛部藥輸字第 026500 號

本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用途

INCRUSE ELLIPTA 是一種抗膽鹼激性藥物，適用於以長期每日使用一次的方式做為慢性阻塞性肺病(COPD)病人之氣道阻塞症狀的維持治療用藥。

2 劑量與用法

INCRUSE ELLIPTA (umeclidinium 55 mcg)(遞送劑量)應以每天吸入一次的方式投藥，且僅可經口吸入。

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

對老年病人、腎功能受損病人或中度肝功能受損病人，都不須調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

3 劑型與含量規格

乾粉吸入劑。由淺灰色及淺綠色構成的拋棄式塑膠製吸入器，吸入器中裝有一條鋁箔製的貯藥囊送藥帶，貯藥囊裝有僅供經口吸入用的藥粉。每個貯藥囊裝有 umeclidinium 62.5 mcg (調配劑量)。

每次吸入單劑 umeclidinium 可提供 55 mcg (遞送劑量)的 umeclidinium。

除非另外註明，否則下文中所提及的 INCRUSE ELLIPTA 或 umeclidinium 的劑量皆指調配劑量。

4 禁忌

INCRUSE ELLIPTA 禁用於有下列狀況的病人：

- 嚴重乳蛋白過敏[參見警語和注意事項(5.3)]
- 對 umeclidinium 或任何賦形劑過敏[參見警語和注意事項(5.3)、性狀說明(11)]

5 警語和注意事項

5.1 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 病人，不可開始使用 INCRUSE ELLIPTA。目前尚未針對急性惡化的 COPD 病人進行過 INCRUSE ELLIPTA 的研究。在此情況下並不適合開始使用 INCRUSE ELLIPTA。

INCRUSE 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 INCRUSE 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。

COPD 可能會在數小時內急遽惡化，也可能會在數天或更長的時間內緩慢惡化。如果 INCRUSE ELLIPTA 無法繼續控制支氣管收縮的症狀；病人所使用之吸入性短效型 β_2 作用劑的效果變差；或是病人須使用比平常更多的吸入性短效型 β_2 作用劑，這些都可能是疾病惡化的指標。在這種情況下，應立即針對病人及 COPD 的治療方式進行重新評估。此時並不適合將 INCRUSE ELLIPTA 的每日劑量提高至超過建議劑量。

5.2 反常性支氣管痙攣

和其他的吸入性藥物一樣，INCRUSE 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 INCRUSE 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 INCRUSE ELLIPTA、並施以替代性治療。

5.3 過敏反應

投予 INCRUSE ELLIPTA 之後可能會發生如過敏性反應(anaphylaxis)、血管性水腫、搔癢、紅疹及蕁麻疹等過敏反應。如發生過敏反應須停用 INCRUSE ELLIPTA。曾有嚴重乳蛋白過敏病人在吸入其他含有乳糖成分之乾粉藥物後發生過敏性反應的報告；因此，有嚴重乳蛋白過敏問題的病人不可使用 INCRUSE ELLIPTA [參見禁忌(4)，上市後經驗(6.2)]。

5.4 狹角性青光眼惡化

對患有狹角性青光眼的病人，使用 INCRUSE ELLIPTA 時應謹慎。處方醫師和病人都應注意是否出現急性狹角性青光眼的徵兆及症狀(如眼睛疼痛或不適、視覺模糊、與充血性結膜炎所造成的紅眼有關之視覺上有光影或多彩影像及角膜水腫)。應指示病人，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向醫療照護人員諮詢。

5.5 尿滯留惡化

如同其他所有含抗膽鹼激性成分的藥物，對有尿滯留問題的病人，使用 INCRUSE ELLIPTA 時應謹慎。處方醫師和病人都應注意是否出現尿滯留的徵兆及症狀(如排尿困難、排尿疼痛)，尤其是前列腺肥大或膀胱頸阻滯的病人。應指示病人，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向醫療照護人員諮詢。

6 不良反應

下列不良反應在其他段落中有更為詳細的說明：

- 反常性支氣管痙攣[參見警語和注意事項(5.2)]
- 狹角性青光眼惡化[參見警語和注意事項(5.4)]
- 尿滯留惡化[參見警語和注意事項(5.5)]

6.1 臨床試驗的經驗

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。

維持治療

在 8 項臨床試驗中，共有 1,663 位 COPD 病人(在包含安慰劑組的所有治療組中，平均年齡：62.7 歲；89% 為白人；65% 為男性)曾接受至少 1 劑吸入劑量為 62.5 或 125 mcg 之 umeclidinium 的治療。在 4 項隨機、雙盲、以安慰劑或活性藥物進行對照的療效臨床試

驗中，有 1,185 位受試者使用 umeclidinium 治療達 24 週，其中有 487 位受試者是接受建議劑量(62.5 mcg)之 umeclidinium 的治療。在一項 12 個月隨機、雙盲、安慰劑對照長期安全性試驗中，有 227 位受試者使用 umeclidinium 125 mcg 治療達 52 週[參見臨床試驗 (14)]。

表 1 中的 INCRUSE ELLIPTA 相關不良事件發生率係以 2 項安慰劑對照療效試驗為依據：一項 24 週試驗(試驗 1)及一項 12 週試驗(試驗 2)。

表 1. 在慢性阻塞性肺病病人中，INCRUSE ELLIPTA 組中之發生率 \geq 1%且高於安慰劑組的不良反應

不良反應	INCRUSE ELLIPTA (n = 487) %	安慰劑 (n = 348) %
感染與寄生蟲侵染		
鼻咽炎	8%	7%
上呼吸道感染	5%	4%
咽炎	1%	<1%
病毒性上呼吸道感染	1%	<1%
呼吸道、胸腔及縱膈疾患		
咳嗽	3%	2%
肌肉骨骼與結締組織疾患		
關節痛	2%	1%
肌痛	1%	<1%
胃腸道疾患		
上腹痛	1%	<1%
牙痛	1%	<1%
外傷、中毒及手術併發症		
挫傷	1%	<1%
心臟疾患		
心搏過速	1%	<1%

在 INCRUSE ELLIPTA 組中之發生率<1%但高於安慰劑組的其他不良反應包括心房纖維顫動。

在一項長期安全性試驗(試驗 3)中，有 336 位受試者(umeclidinium 125 mcg 組 n=227，安慰劑組 n=109)使用 umeclidinium 125 mcg 或安慰劑治療長達 52 週。這項長期安全性試驗中的人口統計學特性與基本特性和上述的療效試驗大致相同。在這項試驗中，umeclidinium 125 mcg 治療組中之發生率 \geq 1%且超過安慰劑組的不良反應包括：鼻咽炎、上呼吸道感染、尿道感染、咽炎、肺炎、下呼吸道感染、鼻炎、上心室心搏過速、上心室期外收縮、竇性心搏過速、特發性心室心律(idioventricular rhythm)、頭痛、頭暈、竇性頭痛、咳嗽、背痛、關節痛、四肢疼痛、頸痛、肌痛、噁心、消化不良、腹瀉、皮疹、憂鬱、以及眩暈。

和 ICS/ LABA 併用的維持治療

INCRUSE ELLIPTA 和吸入性皮質類固醇/長效型 β_2 腎上腺素作用劑(ICS/ LABA)複方製劑合併使用的安全性與療效曾在 4 個 12 週的臨床試驗(試驗 4、5、6、7)中評估。

在四個 12 週、隨機、雙盲的臨床試驗中，共有 1637 個已使用 ICS/ LABA 的 COPD 病人接受至少 1 個劑量每日給藥一次的 INCRUSE ELLIPTA (62.5mcg) 或安慰劑(所有治療病人的平均年齡為 64 歲，88% 為白人，65% 為男性)。兩個試驗(試驗 4 和 5)評估每日給藥一次的 INCRUSE ELLIPTA 併用 fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI)100mcg/25mcg；兩個試驗(試驗 6 和 7)評估每日給藥一次的 INCRUSE ELLIPTA 併用每日給藥兩次的 fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL) 250 mcg /50 mcg [參見臨床試驗(14.3)]。INCRUSE ELLIPTA 併用 ICS/LABA 治療所發生的不良反應與單獨使用 INCRUSE ELLIPTA 治療相似。除了上述 umeclidinium 單獨治療所通報的不良反應外，發生在 INCRUSE ELLIPTA 併用 ICS/LABA 治療組且發生率 \geq 僅用 ICS/LABA 治療組 1% 的不良反應為口咽部疼痛及味覺障礙。

6.2 上市後經驗

除了從臨床試驗所通報的不良反應外，以下是上市後使用 INCRUSE ELLIPTA 所得知的不良反應。由於這些不良反應是來自不確定人數的自主性通報，因此很難準確地估算其發生頻率或是建立其與暴露藥品的因果關係。列出這些不良反應乃是基於不良反應的嚴重程度、通報頻率、與 INCRUSE ELLIPTA 的關連或綜合這些因素的考量。

- 免疫系統疾患：過敏反應，包括過敏性反應(anaphylaxis)、血管性血腫、搔癢及蕁麻疹
- 眼部疾患：眼睛痛、青光眼、視力模糊
- 腎臟及泌尿系統疾患：排尿困難、尿滯留

7 藥物交互作用

7.1 抗膽鹼激性藥物

與抗膽鹼激性藥物併用可能會產生加成性的交互作用。因此，應避免將 INCRUSE ELLIPTA 與其他含有抗膽鹼激性藥物成分的藥物併用，因為這樣可能會導致抗膽鹼激性藥物不良作用的增加 [參見警語和注意事項(5.4、5.5)、不良反應(6)]。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

目前並無足夠的資料來判斷孕婦使用本藥物的相關風險。對懷孕的大鼠與兔子以吸入或皮下注射方式投予 umeclidinium 之後，並未引發任何胚胎胎兒發育的不良影響。在這項試驗中所使用的 umeclidinium 劑量分別約為人類每日最高建議吸入劑量(MRHDID)的 50 倍與 200 倍。(參見試驗資料)

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%。

目前並無任何適當且控制良好的人體試驗曾探討過在分娩與生產期間使用 INCRUSE ELLIPTA 的影響。只有在潛在效益超越潛在風險的情況下，才可於分娩期間使用 INCRUSE ELLIPTA。

試驗資料

動物試驗資料：在不同的胚胎胎兒發育試驗中，曾對懷孕的大鼠與兔子於器官形成期間投予劑量最高分別約為 MRHDID 之 50 倍與 200 倍的 umeclidinium (以 AUC 為比較基礎，大鼠的母體吸入劑量最高為 278 mcg/kg/day，兔子的母體皮下注射劑量最高為 180 mcg/kg/day)。在這兩種動物中皆未發現任何致畸作用。

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 26 倍的 umeclidinium (以 AUC 為比較基礎，母體皮下注射劑量最高為 60 mcg/kg/day)，結果並未發現任何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 umeclidinium 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。投予 umeclidinium 的授乳大鼠，於其子代血漿可偵測到 umeclidinium，推測 umeclidinium 會出現於母體乳汁中(參見試驗資料)。應將餵哺母乳對嬰兒發育與健康的效益，與母親對 INCRUSE ELLIPTA 的臨床需求，以及 umeclidinium 或母親的基礎疾病對餵哺母乳之嬰兒的任何可能不良影響放在一起考慮。

試驗資料

對授乳大鼠皮下注射投予劑量 ≥ 60 mcg/kg/day 的 umeclidinium 之後，曾導致 2/54 隻仔鼠體內出現濃度可量化的 umeclidinium，這表示 umeclidinium 可能會移行進入乳汁。

8.4 兒童之使用

INCRUSE ELLIPTA 並不適用於兒童。用於兒童病人的安全性與療效尚未確立。

8.5 老年人之使用

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

INCRUSE ELLIPTA 的臨床試驗共收錄了 810 位 65 歲(含)以上的受試者，其中有 183 位為 75 歲(含)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

在中度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 7-9 分)的病人中， C_{max} 與 AUC 皆未出現相關的升高現象，中度肝功能不全病人與健康對照組的蛋白結合率也沒有差異。目前尚未針對嚴重肝功能不全的病人進行過相關的研究[參見臨床藥理學(12.3)]。

8.7 腎功能不全

在重度腎功能不全(肌酸酐廓清率 CrCl <30 毫升/分鐘)的受試者中，C_{max} 與 AUC 皆未出現相關的升高現象，重度腎功能不全病人與健康對照組的蛋白結合率也沒有差異。對腎功能不全的病人，並不須調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

10 過量

目前尚無 INCRUSE ELLIPTA 於人類使用過量的病例報告。

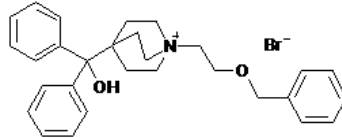
高劑量的 umeclidinium 可能會引發與抗膽鹼激性作用相關的徵兆和症狀。不過，在對 COPD 病人連續 14 天每天一次吸入投予劑量高達 1,000 mcg 的 umeclidinium (每日最高建議劑量的 16 倍)之後，並未發現任何全身性的抗膽鹼激性不良作用。

用藥過量時的處置方式包括停用 INCRUSE ELLIPTA，同時開始進行適當的症狀治療及/或支持性治療。

11 性狀說明

INCRUSE ELLIPTA 中的活性成分為 umeclidinium，這是一種抗膽鹼激性藥物。

Umeclidinium bromide 的化學名為 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide，其化學結構如下：



Umeclidinium bromide 是一種白色粉末，其分子量為 508.5，分子式為 C₂₉H₃₄NO₂•Br (四級胺溴化物)。本品微溶於水。

INCRUSE ELLIPTA 為由淺灰色及淺綠色構成的塑膠製吸入器，吸入器中裝有一條鋁箔製的貯藥囊送藥帶。送藥帶上的每一個貯藥囊都裝有由微粒化 umeclidinium bromide (74.2 mcg，相當於 62.5 mcg 的 umeclidinium)、magnesium stearate 硬脂酸鎂(75 mcg)及 lactose monohydrate 單水乳糖(12.5 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，貯藥囊中的粉末便會曝露出來，並可隨時分散進入病人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，每鋁箔 INCRUSE ELLIPTA 可遞送 55 mcg (遞送劑量)的 umeclidinium。

於患有阻塞性肺病且嚴重肺功能受損(患有 COPD 同時 FEV₁/FVC<70% 且 FEV₁<30% 預計值或 FEV₁<50% 預計值加慢性呼吸衰竭)的成人受試者，透過 ELLIPTA 吸入器吸氣的平均尖峰吸氣流量為 67.5 升/分鐘(範圍：41.6 至 83.3 升/分鐘)。

實際遞送進入肺部的藥量須視病人的個人因素而定，如吸氣流量概況。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Umeclidinium 是一種長效型毒蕈鹼拮抗劑，通常又稱為抗膽鹼激性藥物。其對毒蕈鹼接受體亞型 M1 至 M5 的親和力大致相同。本品在氣道中產生藥理作用的方式是抑制平滑肌上的 M3 接受體，從而導致支氣管擴張。已在人類及動物來源的接受體和分離器官標

本中證實其拮抗作用的競爭性及可逆性。臨床前的體外試驗及活體試驗顯示，其對 methacholine 及乙醯膽鹼所誘發之支氣管收縮作用的抑制作用具有劑量依賴性，並可持續 24 小時以上。目前並不確知這些發現的臨床關聯性。吸入 umeclidinium 後所產生的支氣管擴張作用主要是一種具部位特異性的作用。

12.2 藥效學

心臟電氣生理學：一項雙盲、多次給藥、安慰劑對照性、陽性對照性的交叉試驗曾針對 86 位健康受試者探討 QTc 間期延長的情形。在連續 10 天重複投予 umeclidinium 500 mcg 每日一次的劑量(建議劑量的 8 倍)之後，umeclidinium 並未使 QTc 延長至具臨床關聯性的程度。

12.3 藥物動力學

在 umeclidinium (62.5 至 500 mcg)的試驗中可觀察到呈線性關係的藥物動力學表現。

吸收：Umeclidinium 的血中濃度可能無法預測治療的效果。對健康受試者吸入投予 umeclidinium 之後，可於 5 至 15 分鐘內達到 C_{max} 。吸入給藥之後，umeclidinium 主要都是從肺臟吸收進入體內，只有極少量會經由口腔吸收。重複吸入投予 INCRUSE ELLIPTA 之後，可於 14 天內達到穩定狀態，且蓄積量最高為 1.8 倍。

分佈：對健康受試者靜脈注射給藥之後，平均分佈體積為 86 升。體外試驗顯示，在人類血漿中的血漿蛋白結合率平均為 89%。

代謝：體外試驗的資料顯示，umeclidinium 主要是透過細胞色素 P450 2D6 (CYP2D6)酵素的作用進行代謝，並且是 P 糖蛋白(P-gp)轉運體的作用受質。Umeclidinium 的主要代謝途徑為先經氧化作用(羥化作用、O-脫烷基作用)，再經結合作用(如葡萄糖醛酸化作用)，最後形成一系列藥理活性降低或藥理活性尚未確立的代謝物。代謝產物的全身曝藥量極低。

排除：以每日一次吸入方式投藥後的有效半衰期為 11 小時。靜脈注射投予經放射標記的 umeclidinium 之後，質量平衡的結果顯示，有 58%的放射標記出現於糞便，並有 22%出現於尿液。靜脈注射給藥之後，藥物相關物質排入糞便的現象即表示這些物質會經由膽汁排除。對健康男性受試者口服給藥之後，在糞便中檢出的放射標記劑量為總劑量的 92%，在尿液中檢出者<總劑量的 1%，這表示口服吸收量極微。

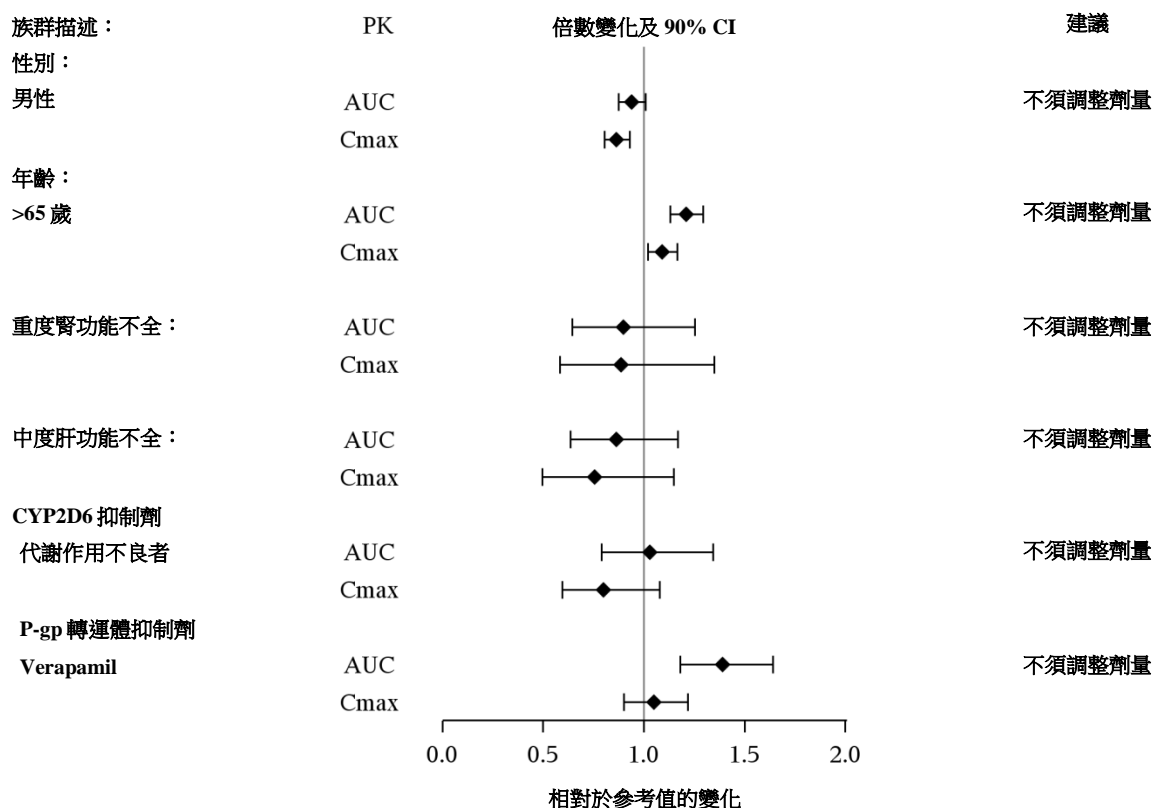
特殊族群：根據族群藥物動力學分析的結果，並無任何證據顯示年齡(40 至 93 歲)(見圖 1)、性別(69%為男性)(見圖 1)、使用吸入性皮質類固醇(48%)或體重(34 至 161 公斤)會對 umeclidinium 的全身曝藥量造成具臨床意義的影響。此外，也沒有任何證據顯示種族會造成具臨床意義的影響。

肝功能不全病人：曾針對中度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 7-9 分)的受試者評估肝功能不全對 INCRUSE ELLIPTA 之藥物動力學的影響。並無任何證據顯示 umeclidinium 的全身曝藥量(C_{max} 與 AUC)有升高的現象(見圖 1)。和健康受試者相比較，並無任何證據顯示中度肝功能不全病人中的蛋白結合率會有所改變。目前尚未針對重度肝功能不全的受試者進行過 INCRUSE ELLIPTA 的評估。

腎功能不全病人：曾針對重度腎功能不全($CrCl < 30$ 毫升/分鐘)的受試者評估 INCRUSE ELLIPTA 的藥物動力學。並無任何證據顯示 umeclidinium 的全身曝藥量(C_{max}

與 AUC)有升高的現象(見圖 1)。和健康受試者相比較，並無任何證據顯示重度腎功能不全病人中的蛋白結合率會有所改變。

圖1. 內在與外在因素對Umeclidinium之全身曝藥量的影響



藥物交互作用研究：Umeclidinium 與 P 糖蛋白轉運體：Umeclidinium 是 P-gp 的作用受質。曾針對健康受試者評估中效 P-gp 轉運體抑制劑 verapamil (240 毫克每日一次)對 umeclidinium 之穩定狀態藥物動力學的影響。結果在 umeclidinium 的 C_{max} 方面並未發現任何影響；不過，umeclidinium 的 AUC 有升高約 1.4 倍的現象(見圖 1)。

Umeclidinium 與細胞色素 P450 2D6：體外試驗顯示，umeclidinium 主要是透過 CYP2D6 的作用進行代謝。不過，對正常(代謝作用超快、廣泛及中等的受試者)與 CYP2D6 代謝作用不良的受試者重複每日吸入給藥之後，在 umeclidinium (500 mcg) (核准劑量的 8 倍)的全身曝藥量方面，並未發現任何具臨床意義的差異(見圖 1)。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

在對大鼠和小鼠分別投予高達 137 及 295/200 mcg/kg/day (公鼠/母鼠) (以 AUC 為比較基礎，分別約相當於成人 MRHDID 的 20 倍與 25/20 倍)之吸入劑量的 2 年吸入給藥試驗中，umeclidinium 並未引發任何與治療相關的腫瘤發生率升高的現象。

Umeclidinium 在下列基因毒性試驗的檢測結果都呈陰性反應：體外 Ames 試驗、體外小鼠淋巴瘤試驗、以及活體大鼠骨髓微核試驗。

對公大鼠及母大鼠分別投予高達 180 mcg/kg/day 的皮下注射劑量及高達 294 mcg/kg/day 的吸入劑量(以 AUC 為比較基礎，分別約相當於成人 MRHDID 的 100 倍及 50 倍)之後，並未發現任何造成生育力損害的證據。

14 臨床試驗

有 3 項劑量範圍試驗、2 項安慰劑對照臨床試驗(一項 12 週試驗與一項 24 週試驗)及 1 項 12 個月長期安全性試驗曾評估過 umeclidinium 62.5 mcg 的安全性與療效。

INCRUSE ELLIPTA 的療效主要是以涵蓋 624 位受試者的劑量範圍試驗及涵蓋 1,738 位受試者的 2 項安慰劑對照療效確認試驗為依據，這些受試者為 COPD 病人(包含慢性支氣管炎和/或肺氣腫)。[參閱臨床試驗(14.1 與 14.2)]

INCRUSE ELLIPTA 與 ICS/ LABA 併用的安全性與療效是於四個 12 週的臨床試驗進行評估。INCRUSE ELLIPTA 與 ICS/ LABA 併用的療效是以 1,637 位 COPD 病人的試驗為依據。

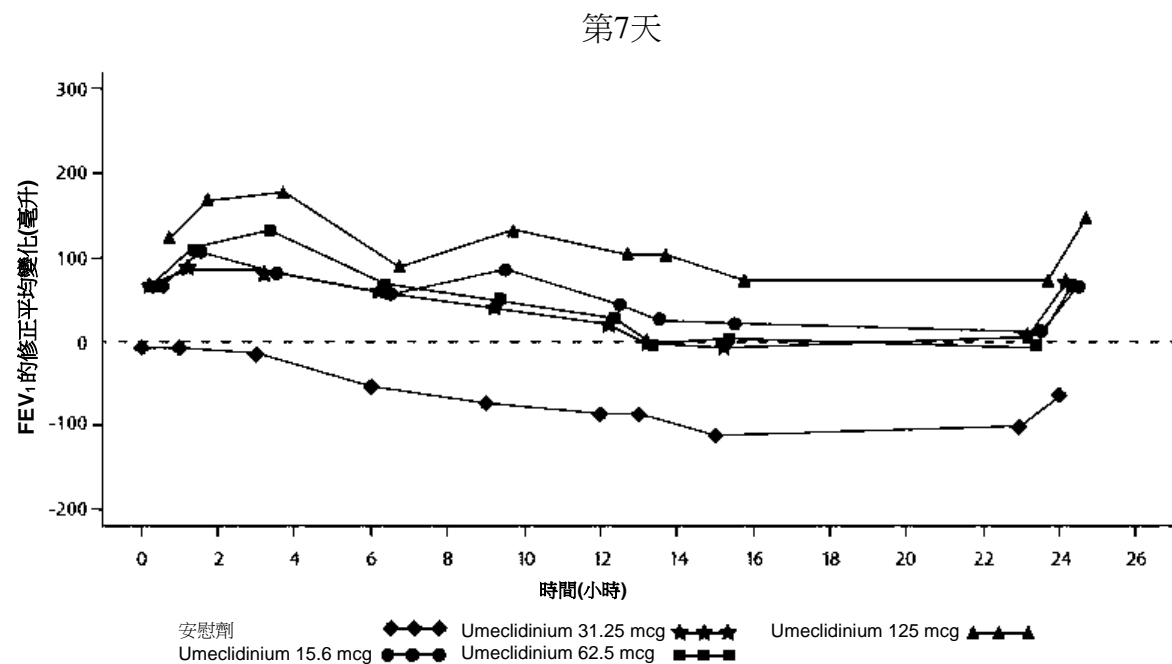
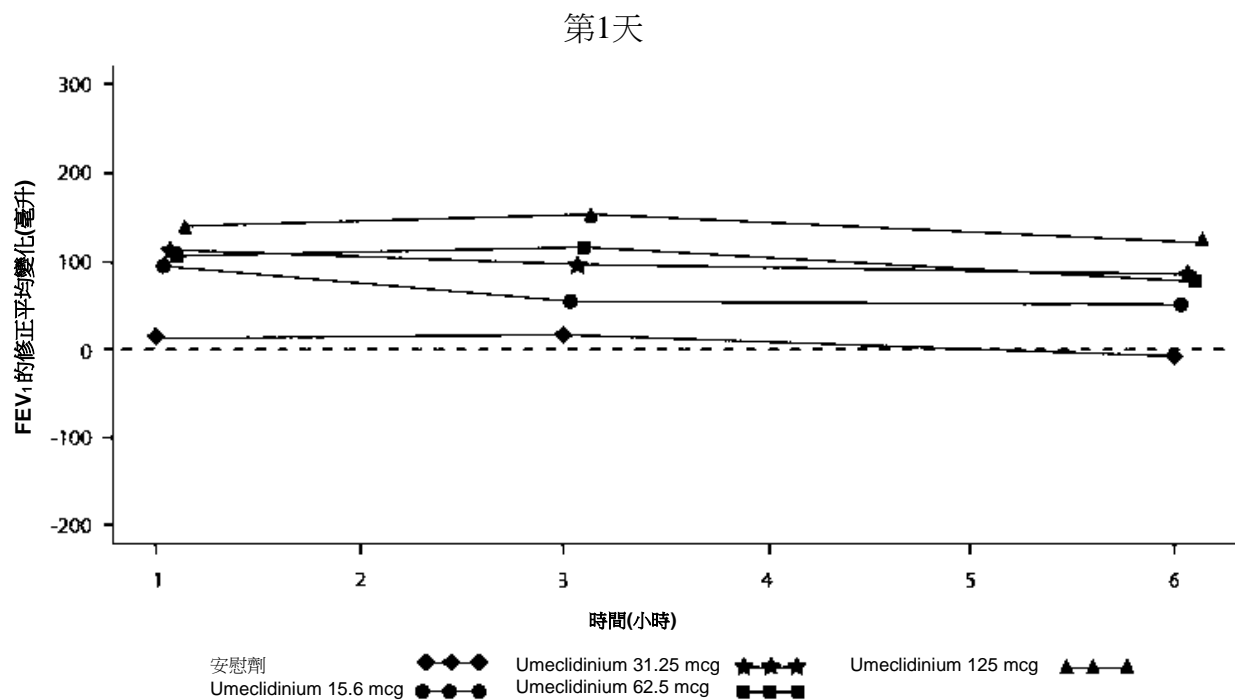
14.1 劑量範圍試驗

Umeclidinium 用於 COPD 之劑量選擇的依據為一項 7 天、隨機、雙盲、安慰劑對照性交叉試驗，這項試驗係針對 163 位 COPD 病人評估每日一次於晨間投予 4 種劑量之 umeclidinium (15.6 至 125 mcg) 或安慰劑的結果。治療的效果有隨劑量遞增的現象，在 62.5 與 125 mcg 的劑量下，投藥後 24 小時內 FEV₁ 的改善幅度要大於 15.6 與 31.25 mcg 等較低的劑量(圖 2)。

在安慰劑組及 15.6、31.25、62.5 和 125 mcg 劑量組中，7 天後的低谷(trough) FEV₁ 相較於基礎值的差異分別為 -74 毫升(95% CI：-118，-31)、38 毫升(95% CI：-6，83)、27 毫升(95% CI：-18，72)、49 毫升(95% CI：6，93)及 109 毫升(95% CI：65，152)。另外兩項針對 COPD 病人所進行的劑量範圍試驗顯示，在 125 mcg 以上的劑量下，可額外獲得的效益極小。劑量範圍試驗的結果支持在 COPD 療效確認試驗中針對 umeclidinium 的 2 種劑量(62.5 與 125 mcg)進行進一步評估。

針對每日一次與每日兩次之投藥方式進行比較的投藥間隔評估結果支持在 COPD 療效確認試驗中選擇每日一次的投藥間隔進行進一步的評估。

圖2. 第1天與第7天的投藥後系列FEV₁ (毫升)相較於基礎值的修正平均變化



14.2 維持治療：療效確認試驗

肺功能

INCRUSE ELLIPTA 的臨床發展研究計劃共包含 2 項針對 COPD 病人所進行的隨機、雙盲、安慰劑對照平行分組試驗，其設計目的為評估 INCRUSE ELLIPTA 對肺功能的療效。試驗 1 是一項 24 週安慰劑對照試驗，試驗 2 則是一項 12 週安慰劑對照試驗。在

這些試驗中接受治療的受試者都患有經臨床診斷的 COPD，年齡為 40 歲(含)以上，吸菸史 ≥ 10 包年(pack-years)，使用 albuterol 治療後的 FEV₁ $\leq 70\%$ 預計正常值，FEV₁/FVC 比值 < 0.7 ，且修改過的英國醫學研究會問卷(mMRC)評分 ≥ 2 。試驗 1 中之受試者的平均年齡為 63 歲，平均吸菸史為 46 包年，並有 50% 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 47% (範圍：13% 至 74%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁/FVC 比值為 0.47 (範圍：0.20 至 0.74)，平均回復百分比為 15% (範圍：-35% 至 109%)。大部分的受試者(72%)在前 12 個月未曾通報有 COPD 的惡化。試驗 2 中之受試者的基礎人口統計學與肺功能概況和試驗 1 大致相同。

試驗 1 係針對 umeclidinium 62.5 mcg 與安慰劑進行評估。主要的終點指標為第 169 天的低谷(投藥前) FEV₁ (定義為第 168 天投予前一劑藥物的 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，並和安慰劑進行比較。在 INCRUSE ELLIPTA 62.5 mcg 治療組中，低谷(投藥前) FEV₁ 相較於基礎值之平均變化的增加幅度要大於安慰劑組(見表 2)。在試驗 2 中也獲得大致相同的結果。

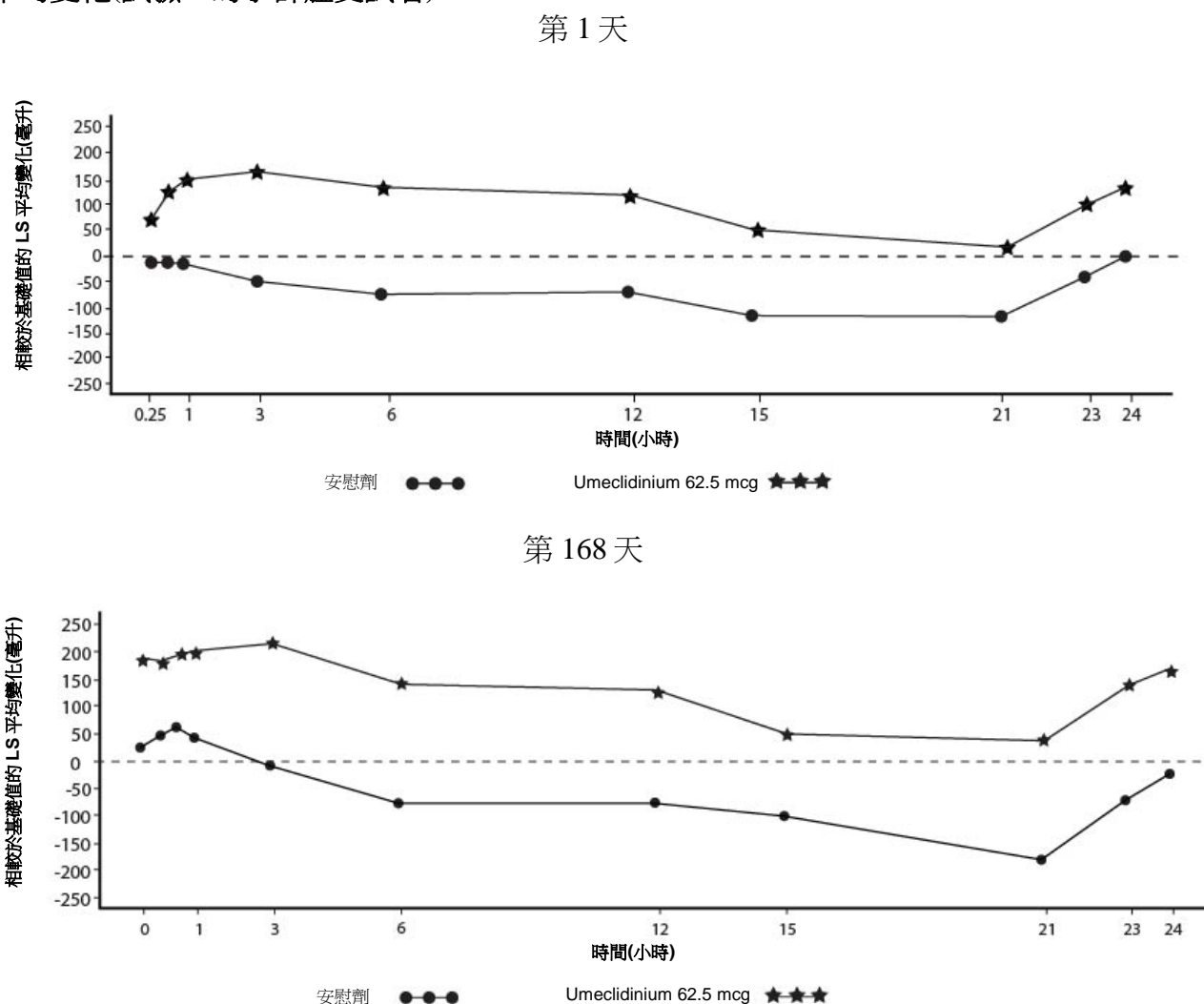
表 2. 在意圖治療族群中，第 169 天的低谷 FEV₁ (毫升)相較於基礎值的最小平方(LS)平均變化(試驗 1)

治療藥物	n	第 169 天的低谷 FEV ₁ (毫升)
		相較於安慰劑組的差異 (95% CI) n=280
INCRUSE ELLIPTA	n=418	115 (76, 155)

n=意圖治療族群人數。

在試驗 1 中針對一子群體受試者(umeclidinium 62.5 mcg 組 n=54；安慰劑組 n=36)於第 1、84 及第 168 天在 24 小時投藥間隔期間進行系列肺功能評估，在試驗 2 中則是針對所有病人於第 1 天及第 84 天進行評估。試驗 1 第 1 天及第 168 天的評估結果如圖 3 所示。

圖 3. 第 1 天與第 168 天的隨時間(0-24 小時) FEV₁ (毫升)相較於基礎值的最小平方(LS)平均變化(試驗 1 的子群體受試者)



在試驗 1 中，和安慰劑相比較，umeclidinium 62.5 mcg 治療組的第 1 天與第 168 天的平均尖峰 FEV₁ (最初 6 小時期間的檢測值相較於基礎值的變化)分別為 126 與 130 毫升。

健康相關生活品質

利用聖喬治呼吸問卷(SGRQ)評估健康相關生活品質。第 168 天時，Umeclidinium 在平均 SGRQ 總分方面呈現出較安慰劑治療組改善的效果：-4.69 (95% CI：-7.07，-2.31)。第 24 週時，INCRUSE ELLIPTA 62.5 mcg 治療組達到具臨床意義之降低效果(定義為較基礎值降低至少 4 單位)的病人比例(42%；172/410)要高於安慰劑組(31%；86/274)。

14.3 維持治療：與 ICS/LABA 併用的試驗

肺功能

INCRUSE ELLIPTA 併用 ICS/ LABA (FF/ VI 或 FP/ SAL) 的研究發展計劃共包含 4 項針對 COPD 病人所進行的隨機，雙盲，平行對照試驗。這些試驗的設計相似，均為 12 週的治療時間。受試者被隨機分配到 INCRUSE ELLIPTA 62.5mcg+ ICS/ LABA 或安慰劑+ ICS/ LABA。受試者納入試驗的標準類似於在 14.2 節中所述。這些試驗的主要終點指標為第 85 天的低谷(投藥前) FEV₁ (定義為在第 84 天投予前一劑藥物後的第 23 及 24 小時所測得之 FEV₁ 值的平均值)相較於基礎值的變化。FEV₁ 基礎值於受試者僅使用 ICS/ LABA 時測得。

與 Fluticasone Furoate + Vilanterol 併用

受試者在試驗 4 和 5 中被隨機分配至每天給藥一次的 INCRUSE ELLIPTA 62.5 mcg + FF/VI 100 mcg/25 mcg 或是每天給藥一次的安慰劑+ FF/VI 100 mcg/25 mcg。試驗 4 和 5 中受試人口分布以及結果是相似的，因此，只提供試驗 4 結果如下述。

試驗 4 所有受試者的平均年齡為 64 歲，平均吸菸史為 50 包年(pack-years)，其中 42% 目前仍為吸菸者。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：13% 至 76%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁/FVC 比值為 0.48 (範圍：0.22 至 0.70)，平均回復百分比為 14% (範圍：-20% 至 71%)。大部分的受試者(85%)在前 12 個月未曾通報有 COPD 的惡化。

主要的終點指標為第 85 天的低谷(投藥前) FEV₁ (定義為在第 84 天投予前一劑藥物後的第 23 及 24 小時所測得之 FEV₁ 值的平均值)相較於安慰劑的變化(INCRUSE ELLIPTA + FF/VI vs. 安慰劑 + FF/VI)。INCRUSE ELLIPTA + FF/VI 較安慰劑+ FF/VI 顯示出較大的低谷(投藥前) FEV₁ 平均值變化 (見表 3)。

表 3. 在意圖治療族群中，第 85 天的低谷 FEV₁ (毫升)相較於基礎值的最小平方(LS)平均變化(試驗 4)

治療藥物	n	第 85 天的低谷 FEV ₁ (毫升)
		相較於安慰劑+ FF/VI 的差異 (95% CI) n = 206
INCRUSE ELLIPTA + FF/VI	n = 206	124 (93, 154)

FF/VI = Fluticasone furoate/vilanterol.

n = 意圖治療族群人數。

與 Fluticasone Propionate + Salmeterol 併用

受試者在試驗 6 和 7 中被隨機分配至 INCRUSE ELLIPTA 62.5 mcg + FP/SAL 250 mcg/50 mcg 或安慰劑 + FP/SAL 250 mcg/50 mcg. INCRUSE ELLIPTA 以及安慰劑的給藥為每日一次，而 FP/SAL 的給藥為每日兩次。試驗 6 和 7 中受試人口分布以及結果是相似的，因此，只提供試驗 6 結果如下述。

試驗 6 所有受試者的平均年齡為 63 歲，平均吸菸史為 50 包年(pack-years)，其中 54% 目前仍為吸菸者。在篩檢時，使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 47% (範圍：12% 至 70%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁/FVC 比值為 0.47 (範圍：0.22 至 0.69)，平均回復百分比為 16% (範圍：-36% 至 79%)。大部分的受試者(79%)在前 12 個月未曾通報有 COPD 的惡化。

主要的終點指標為第 85 天的低谷(投藥前) FEV₁ (定義為在第 84 天投予前一劑藥物後的第 23 及 24 小時所測得之 FEV₁ 值的平均值)相較於安慰劑的變化(INCRUSE ELLIPTA + FP/SAL vs. 安慰劑 + FP/SAL)。INCRUSE ELLIPTA + FP/SAL 較安慰劑+ FP/SAL 顯示出較大的低谷(投藥前) FEV₁ 平均值變化 (見表 4)。

表 4. 在意圖治療族群中，第 85 天的低谷 FEV₁ (毫升)相較於基礎值的最小平方(LS)平均變化(試驗 6)

治療藥物	n	第 85 天的低谷 FEV ₁ (毫升)
		相較於安慰劑+ FP/SAL 的差異 (95% CI) n = 205
INCRUSE ELLIPTA+FP/SAL	n = 204	147 (107, 187)

FP/SAL = Fluticasone propionate/salmeterol.

n = 意圖治療族群人數。

16 包裝規格/貯存與操作

INCRUSE ELLIPTA 為由淺灰色及淺綠色構成的拋棄式塑膠製吸入器，吸入器中裝有一條有 30 個貯藥囊或 7 個貯藥囊 (醫院用包裝)的鋁箔製貯藥囊送藥帶。此吸入器盛裝在一個附有一包乾燥劑並以一層可剝式封蓋密封的防潮鋁箔藥盒中。

請存放於 30°C 以下的室溫環境，遠離直接熱源或日照的乾燥處所。並請避免讓兒童取得。

INCRUSE ELLIPTA 應保存於未開封的防潮鋁箔藥盒中，待要開始使用前再自藥盒中取出。在鋁箔藥盒開封 6 週後或計數器讀數為「0」(所有貯藥囊都用完之後)時(視何者先發生而定)，即應將 INCRUSE ELLIPTA 丟棄。本吸入器不可重複使用。切勿試圖將本吸入器拆開。

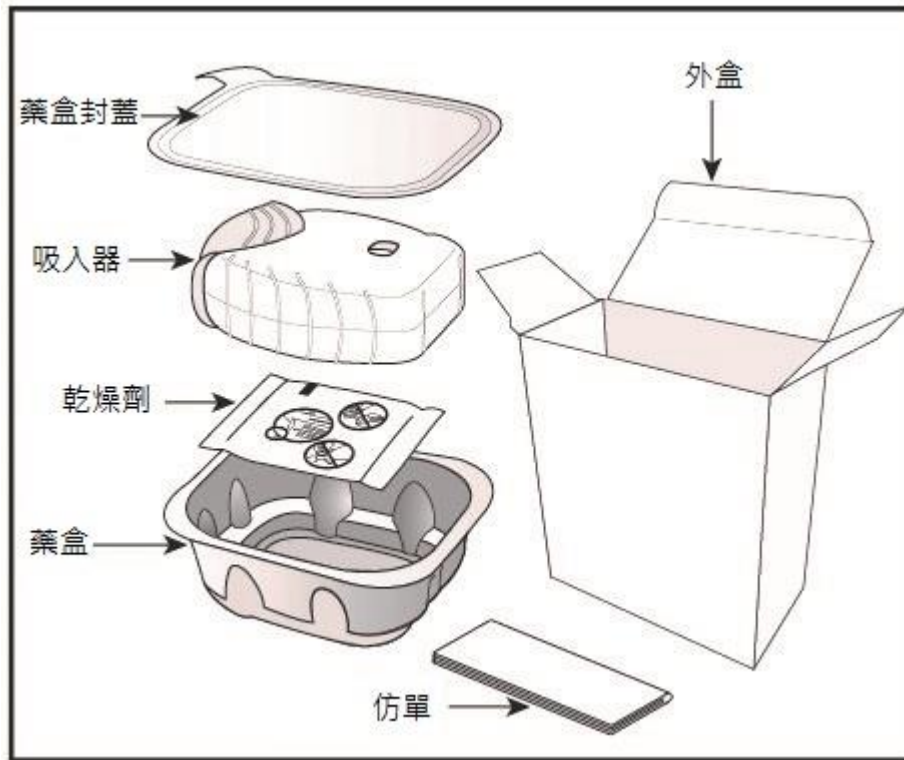
【使用及操作說明】

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 INCRUSE ELLIPTA 吸入器



如何使用您的吸入器

- INCRUSE ELLIPTA 係盛裝在一個藥盒中。
- 撕開封蓋來打開藥盒。參見圖 A。
- 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 B。

-

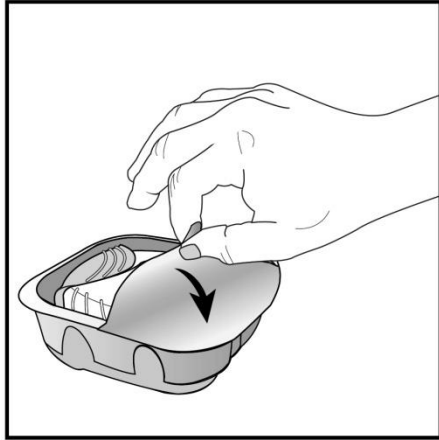


圖 A

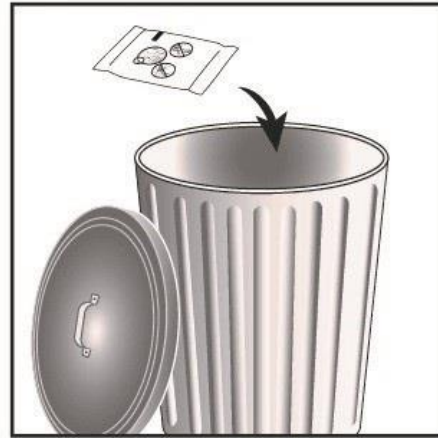


圖 B

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 7 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 6 週。

檢查劑量計數器。參見圖 C。

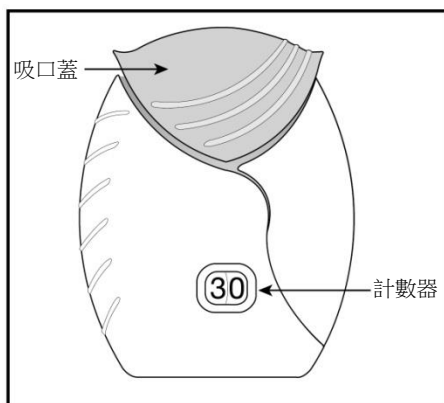
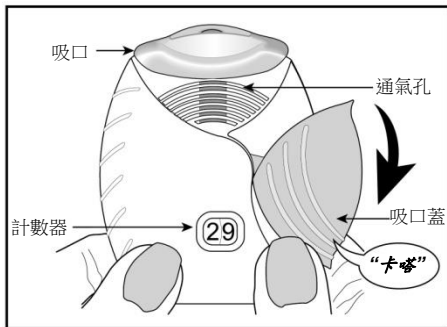


圖 C

- 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7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**。

準備您的吸入器：

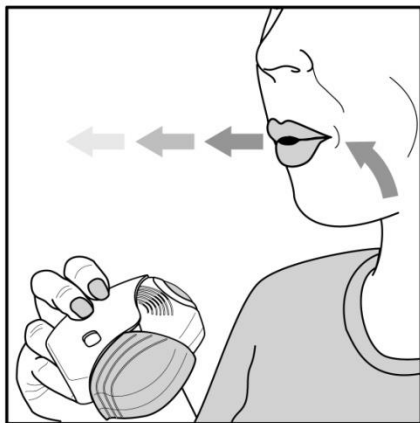
待您準備好要使用您的藥物時，再打開吸口蓋。



圖D

步驟1. 打開吸入器的吸口蓋。參見圖D。

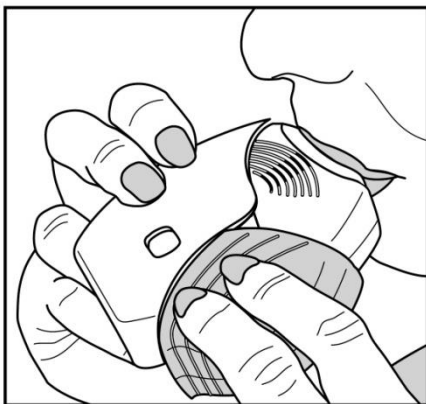
- 將吸口蓋向下滑到底並暴露吸口。您應該會聽到「卡嗒」聲。劑量計數器會遞減1。您不需要振搖此類型的吸入器。您的吸入器現在已經準備好可供吸入使用。
- 在您聽到「卡嗒」聲時，如果劑量計數器的數字並未遞減，吸入器將不會送出藥物。如果發生此類情況，請聯絡您的藥師或處方醫師。



圖E

步驟2. 呼氣。參見圖E。

- 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。

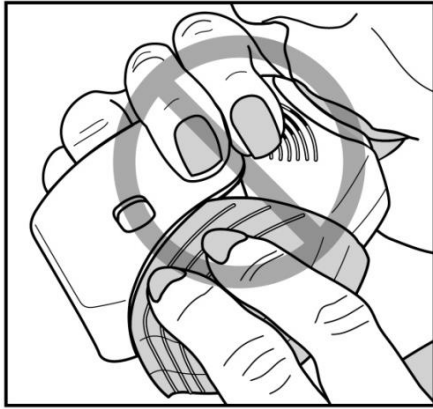


圖F

步驟3. 吸入您的藥物。參見圖F。

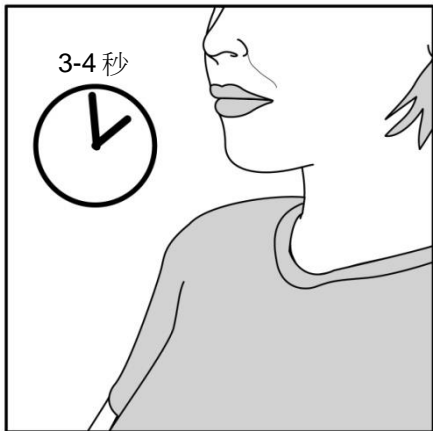
- 將吸口放在您的雙唇之間，然後閉上雙唇緊含吸口。您的雙唇應該要吻合於吸口處的弧度。
- 以長而穩定的方式深吸一口氣。請勿由您的鼻子吸入。

切勿讓您的手指擋住通氣孔。



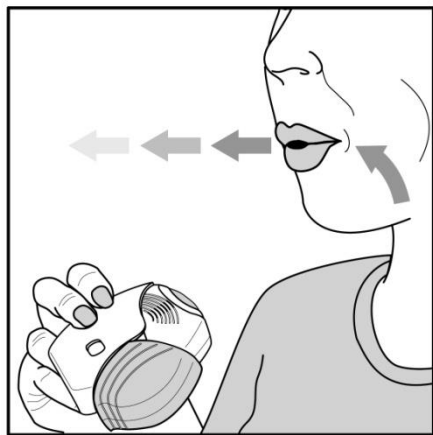
圖G

- 切勿讓您的手指擋住通氣孔。參見圖G。



圖H

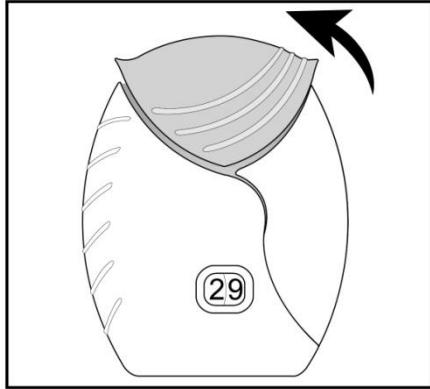
- 將吸入器自您的口中移開，盡可能擷住這口氣，至少**3-4秒**(或在您舒適的前提下盡量擷住這口氣)。參見圖H。



圖I

步驟4. 慢慢輕輕地呼氣。參見圖I。

- 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。

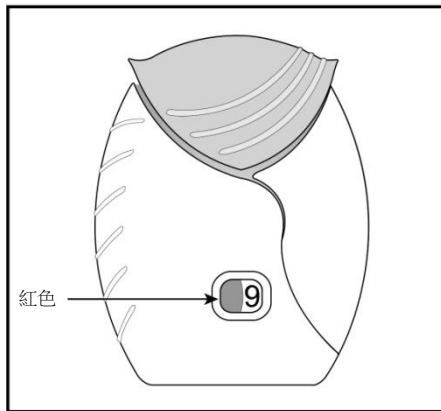


圖J

步驟5. 關閉吸入器。參見圖J。

- 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。

重要事項：何時需要準備新的吸入器



圖K

- 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K。
- 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。

版本編號： **TW04 (USPI 06/2019 / IPI11)**

版本日期： **Jun 2020**

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二十三樓

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

©2022 GSK group of companies or its licensor