

“澳洲”瑞樂沙旋達碟  
*RELENZA ROTADISKS* (Zanamivir 5mg) “Australia”

衛署藥輸字第 025082 號

### 定性與定量組成

每一片 *RELENZA ROTADISK* 含有 4 個規則間隔的雙面錫箔泡囊，每一個泡囊中都含有由微粒化之 zanamivir (5 毫克)及乳糖(20 毫克)混合而成的白色至灰白色粉劑。

### 劑型

吸入用粉劑。

### 臨床特性

#### **【適應症】**

#### **治療流行性感**

*RELENZA* 適用於治療及預防成人及兒童(≥ 5 歲)之 A 型及 B 型流行性感。

#### **【劑量與用法】本藥須由醫師處方使用**

*RELENZA* 僅可使用隨藥提供的碟型吸入器(*DISKHALER*)以經口吸入的方式投入呼吸道。

對準備將其他吸入用藥(如速效性支氣管擴張劑)和 *RELENZA* 同時使用的患者，應建議其先使用該藥再使用 *RELENZA*。

#### • 成人

#### **治療流行性感**

*RELENZA* 的建議劑量為連續 5 天，每天兩次，每次吸入兩劑(2×5 毫克)，每天的總吸入劑量為 20 毫克。

為獲得最大效益，症狀出現後應盡快開始治療(最好在兩天之內)。

#### **預防性治療**

*RELENZA* 的建議劑量為連續 10 天，每天一次吸入兩劑(2×5 毫克)，每天的總吸入劑量為 10 毫克。如果接觸風險的時間超過 10 天，可將此療程延長，最多可延長至 1 個月。

應依處方完成整個預防性治療的療程。

#### • 兒童

不須調整劑量(參見藥物動力學)。

#### • 老年人

不須調整劑量(參見藥物動力學)。

#### • 腎功能損害者

不須調整劑量(參見藥物動力學)。

#### • 肝功能損害者

不須調整劑量(參見藥物動力學)。

#### **【禁忌症】**

對本製劑中之任何成分過敏者(參見賦形劑)。

禁用於對乳蛋白嚴重過敏者(參見賦形劑包含乳蛋白)。

#### **【警語及注意事項】**

感染流行性感冒可能會使氣道的過敏反應性升高。在因流行性感冒而接受治療的患者中，曾有在使用 *zanamivir* 後出現支氣管痙攣及(或)呼吸功能降低之現象的報告，但極為罕見，其中部份病患過去並無任何呼吸道疾病病史。任何出現此類反應的病患都應停用 *zanamivir*，並就醫檢查。併有呼吸道疾病的患者在使用 *zanamivir* 時，應隨時備妥速效性支氣管擴張劑(參見劑量與用法)。

類似過敏反應，包括口咽部水腫、嚴重皮膚疹，曾在 *RELENZA* 上市後使用經驗中報告過。若發生過敏反應或懷疑是過敏反應，應停用 *RELENZA* 並給予適當處置。

*RELENZA* 吸入用粉劑不宜使用立即可得的溶液調配，然後利用霧化器或呼吸器讓病人吸入。曾有罹患流行性感冒的住院病人利用霧化器或呼吸器輔助吸入 *RELENZA* 粉劑的死亡案例報告。原因是 *RELENZA* 吸入用粉劑配方中含有乳糖，會阻塞並防礙這些器械的正常使用。因此，*RELENZA* 吸入用粉劑必須使用所提供的吸入器來給藥(參見劑量與用法)。

雖然流行性感冒也可能引起神經系統與行為方面的症狀，如癲癇、幻覺、譫妄及異常行為等事件，其中有某些案例的結果為死亡。但這些事件可能因罹患腦炎或腦病而發生，也可以在沒有顯著嚴重疾病下而發生。

上市後報告(大部分來自日本及兒童受試者)提到流行性感冒患者在接受包含 *RELENZA* 在內的神經胺酸酶抑制劑(neuraminidase inhibitor)治療時，有癲癇、譫妄、幻覺與異常行為等表現。這些症狀主要發生於疾病初期，往往突然出現之後又迅速消退。目前尚未證實 *RELENZA* 與這些症狀的關聯性。如果出現神經精神方面的症狀，應個別評估每位患者繼續接受治療的風險與效益。

### 【藥物交互作用】

於體外試驗，*zanamivir* 不是細胞色素 P450(CYP)酵素、P-糖蛋白(Pgp)或腎臟運輸蛋白的受質，也不會影響人類運輸蛋白(有機陰離子、陽離子或尿酸鹽運輸蛋白)或細胞色素 P450(CYP)酵素(CYP1A1/2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A4)。於體內試驗，*zanamivir* 以原型藥排泄至尿液中，無證據顯示會在肝臟代謝或改變結構。不太可能會發生具臨床意義的藥物交互作用。

### 【懷孕與授乳】

#### 生育能力

動物試驗顯示，*zanamivir* 對雄性大鼠或雌性大鼠的生育能力無臨床意義的影響。

*Zanamivir* 對 F1 世代大鼠的生育力，生殖功能沒有不良影響。生育力研究中，9 與 90 mg/kg/day 劑量下，觀察到 F1 世代雄性有輕微行為影響，但在另一胚胎/胎兒研究中使用相同劑量並未觀察到。

#### 懷孕

目前無足夠資料說明懷孕婦女使用 *RELENZA* 的風險。臨床試驗和藥品上市後報告中於懷孕期間使用 *zanamivir* 的經驗有限，且於懷孕期間使用 *RELENZA* 的安全性尚未確立。

針對大鼠(rat)與兔子所進行的生殖研究顯示，*zanamivir* 會透過胎盤轉移，但並未發現會造成畸形的證據。於大鼠產前或產後進行之研究結果顯示，對子代的發育並無臨床意義的損害。曾於懷孕大鼠或兔子之靜脈輸注 *zanamivir*(劑量達到 90 mg/kg/day)，未觀察到畸形、母體毒性或胚胎毒性。於另一大鼠胚胎/胎兒試驗，於懷孕 7 至 17 天期間皮下給予 *zanamivir* 一日三次 80 mg/kg (一日總劑量為 240 mg/kg/day)。此 80mg/kg 劑量下，子代有較高機率發生多種輕微骨骼與內臟的改變與變異，大部分(但非全部案例)仍在該品種大鼠過去研究的背景發生率內，根據 AUC 的測量，80mg/kg 的劑量下之暴露

量約相當於 3 或 1000 倍的人類臨床劑量下之暴露量。不過，目前並無任何關於 zanamivir 是否會透過人類胎盤轉移的資料。

由於使用經驗有限，懷孕期間不可使用 *RELENZA*，除非醫師認為其對患者的潛在效益超越胎兒可能面臨的任何風險。

### **授乳**

大鼠的研究顯示，zanamivir 會分泌進入乳汁。不過，目前並無任何關於 zanamivir 是否會分泌進入人類乳汁的資料。

由於經驗有限，因此，只有在醫師認為其對授乳母親之潛在效益超越嬰兒可能面臨之任何風險的情況下，才可考慮對授乳母親使用 *RELENZA*。

### **【對駕駛及機械操作能力的影響】**

無任何已知影響。

### **【不良反應】**

本品尚未證明用於有潛在高風險病況患者的療效及安全性。也沒有在足以認定病況嚴重或不穩定而即將需要住院的病人，使用本品治療流行性感冒的資料。

### **臨床試驗資料**

在臨床試驗中，包括那些針對高危險患者(老年人，以及併有某些慢性疾病的患者)所進行的研究，*RELENZA* 組中所發生的不良反應都和安慰劑組相當。

### **上市後的資料**

*RELENZA* 被核准用於治療流行性感冒之後曾發生下列事件。

極常見	≥1/10
常見	≥ 1/100 但<1/10
不常見	≥ 1/1000 但<1/100
罕見	≥ 1/10,000 但<1/1000
極罕見	<1/10,000

#### **免疫系統疾患：**

極罕見：過敏性反應，包括過敏與類過敏反應、顏面水腫及口咽水腫

#### **神經系統疾患：**

極罕見：血管迷走神經反應，如：發燒及脫水(曾有流行性感冒症狀的患者，在吸入 *RELENZA* 不久後發生)

#### **呼吸道、胸部及縱膈疾患：**

極罕見：支氣管痙攣、呼吸困難

#### **皮膚及皮下組織疾患：**

極罕見：皮疹、蕁麻疹

極罕見：嚴重皮膚反應，包括多形性紅斑、史蒂芬強生症候群 (Stevens-Johnson syndrome)及毒性表皮壞死溶解症

### **【過量】**

#### **症狀與徵兆**

*RELENZA* 上市後，曾通報有使用 *RELENZA* 過量的案例。案例中所通報的臨床徵兆或症狀，和使用 *RELENZA* 治療劑量及原有疾病時所觀察到的徵兆或症狀相似。

曾以口服方式投予劑量最高達 64 mg/day (約為每日最高建議劑量的 3 倍)的 zanamivir 水溶液(不含乳糖)，結果並未發生不良反應。此外，也曾連續 5 天以靜脈注射的方式全身性投予最高達 1200 mg/day 的劑量，結果也未發生任何不良反應。

### 治療

由於 zanamivir 的分子量小、蛋白結合率低且分布體積小，預期能經由血液透析移除。後續應依據臨床狀況進行處置，如有國家毒物中心，應遵從國家毒物中心的建議。

## 藥理學特性

### 【藥效學】

ATC 代碼：J05AH01。

### 作用機轉

Zanamivir 是一種強效且具高度選擇性神經胺酸酶(neuraminidase；流行性感感冒病毒表面酵素)抑制劑。病毒的神經胺酸酶可幫助新形成的病毒粒子自被感染的細胞中釋放出來，也會使病毒更容易通過黏膜抵達上皮細胞表面，從而使病毒得以感染其它細胞。體外及體內試驗都顯示，抑制此酵素可遏阻 A 型及 B 型流行性感感冒病毒的複製，此抑制作用並可涵蓋 A 型流行性感感冒病毒的所有已知神經胺酸酶亞型。

Zanamivir 係於細胞外部產生作用。它可抑制感染性流行性感感冒病毒粒子自呼吸道上皮細胞釋出，從而降低 A 型與 B 型流行性感感冒病毒的繁殖速度。流行性感感冒病毒的複製作用僅局限於呼吸道的表面上皮。將 zanamivir 局部投予於此部位的療效已在臨床研究中獲得證實。臨床試驗資料顯示，和安慰劑相比較，使用 zanamivir 治療急性流行性感感冒感染可降低病毒自呼吸道釋出的作用。臨床試驗中，罕有對 zanamivir 感受性降低的病毒出現。

### 【藥物動力學】

### 吸收

人體藥物動力學研究的結果顯示，此藥物的絕對口服生體可用率極低(平均為 2%)。針對經口吸入之 zanamivir 所進行的類似研究顯示，約有 4 至 17%的劑量會被吸收進入體內，且通常可於 1 至 2 小時內達到最高血中濃度。由於此藥物的吸收不佳，所達到的全身濃度也極低，因此在經口吸入之後，並不會出現任何有意義的 zanamivir 全身曝藥量。目前並無任何證據顯示重覆經口吸入投藥後的動力學概況會有所改變。

### 分佈

Zanamivir 與血漿蛋白的結合率很低(<10%)。成人的 zanamivir 分佈體積約為 16 升，近似於細胞外液的體積。

經口吸入投藥後，zanamivir 會以極高的濃度廣泛地沉積在整個呼吸道中，從而將藥物遞送到流行性感感冒的感染部位。主要的兩個藥物沉積部位為口咽及肺部(平均值分別為 77.6%及 13.2%)。曾於經口吸入投予 zanamivir 10 毫克的劑量後血清中 zanamivir 濃度低於檢測極限，投藥後 12 小時於支氣管肺泡灌洗液(BLA)計算之上皮內襯液體中，初始測得之波谷中位數濃度為 891 ng/mL，後續由支氣管肺泡灌洗液測得之濃度為 326 ng/mL，遠高於體外試驗以多種流感亞型所得之流感病毒神經胺酸酶的 IC<sub>50</sub>。曾於投予單劑 10 毫克的劑量後檢測氣道上皮層(流行性感感冒病毒進行複製的主要部位)的 zanamivir 濃度，投藥後 12 小時及 24 小時所測得的 zanamivir 濃度分別要抑制 50%比病毒神經胺酸酶之所需濃度(IC<sub>50</sub>)的中位數值高出約 340 倍及 52 倍。呼吸道中的高濃度 zanamivir 會迅速對病毒的神經胺酸酶產生抑制作用。

### 代謝

Zanamivir 已證實會以原型藥物的型式經由腎臟排泄，並且不會經過任何代謝。

## 排除

Zanamivir 經全身循環後會以原型藥物的型式完全排入尿液中。腎功能正常的成人，zanamivir 的排除半衰期約為 2 至 3 小時。肌酸酐清除率 $<30\text{ mL/min}$  的嚴重腎功能損害的病人，zanamivir 的血中半衰期會增加至 12 至 20 小時。尚未針對末期腎病的病人進行 zanamivir 的研究。

## 特殊病患族群

### • 高齡病患：

在每日 20 毫克的治療劑量下，其生體可用率極低(4 至 17%)，因此患者並不會出現任何有意義的 zanamivir 全身曝藥量。藥物動力學隨年齡而發生令任何改變皆不太可能具有臨床上的重要性，因此並不建議調整劑量。

### • 小兒病患：

一項開放性單一劑量研究曾針對 24 名 3 個月至 12 歲大的兒童病患評估噴霧吸入劑型(10 毫克)與乾粉吸入劑型(10 毫克)之 zanamivir 的藥物動力學。兒童的全身曝藥量和使用 10 毫克吸入用粉劑的成人大致相當。

### • 腎功能損害患者：

在每日 20 毫克的治療劑量下，其生體可用率極低(4 至 17%)，因此患者並不會出現任何有意義的 zanamivir 全身曝藥量。由於 zanamivir 的安全範圍極廣，嚴重腎衰竭患者雖然可能出現曝藥量升高的現象，但一般並不認為會造成問題，也不須調整劑量。

### • 肝功能損害患者：

Zanamivir 在人體內並不會代謝，因此，對肝功能損害患者並不須調整劑量。

## 【臨床研究】

當依照建議用於治療健康或高危險群患者的流行性感冒時，zanamivir 不僅可減輕症狀，亦可使病期縮短。一項針對主要第 III 期治療研究(NAIB3001、NAIA3002、NAIB3002 及 NAI30008)所進行的綜合分析顯示，在使用 zanamivir 的患者中，流行性感冒症狀獲得緩解的中位時間可較使用安慰劑者縮短 1.5 天( $p$  值小於 0.001)。在使用安慰劑的患者中，併發症的發生率為 208/711 (29%)，在使用 zanamivir 的患者中則降低至 171/769 (22%) (相對風險：0.77；95% CI：0.65 至 0.92； $p=0.004$ )。在使用安慰劑的患者中，使用抗生素治療併發症的比例為 136/711 (19%)，在使用 zanamivir 的患者中則降低至 110/769 (14%) (相對風險：0.76；95% CI：0.60 至 0.95； $p=0.021$ )。

研究顯示，如果在症狀出現後盡快開始治療，zanamivir 可發揮最佳的療效。

使用 zanamivir 進行預防性治療已證實可有效預防成人與兒童(5 歲[含]以上)感染流行性感冒。從出現症狀且經實驗室確認的流行性感冒來看，在流行性感冒預防性治療的建議劑量下，和安慰劑相比較，zanamivir 可提供 67 至 79% 的保護效果，和活性對照藥物相比較，亦可提供 56 至 61% 的保護效果。

## 【臨床前安全性資料】

在動物毒性研究中，投予 zanamavir 並不會引發任何臨床相關影響。Zanamivir 並不具基因毒性，在針對大鼠及小鼠所進行的長期致癌性研究中，也未發現任何顯示其具有致癌性的證據。

## 藥劑學特性

### 【賦形劑】

乳糖(含乳蛋白)。

### 【不相容性】

無任何已知的不相容性。

### 【有效期限】

有效期限標示於包裝上。

### 【貯存注意事項】

*RELENZA ROTADISKS* 不可貯存於溫度超過 30°C 以上的處所。

### 【容器之性質與內容物】

*RELENZA ROTADISKS* 為一含有 4 個規則分佈之泡囊的環型錫箔碟片(旋達碟)，每一個泡囊中都含有 5 毫克的 *zanamivir* 及 20 毫克的乳糖。包裝外盒中附有一個用以投藥的碟型吸入器(*DISKHALER*)。

### 【使用及操作說明】

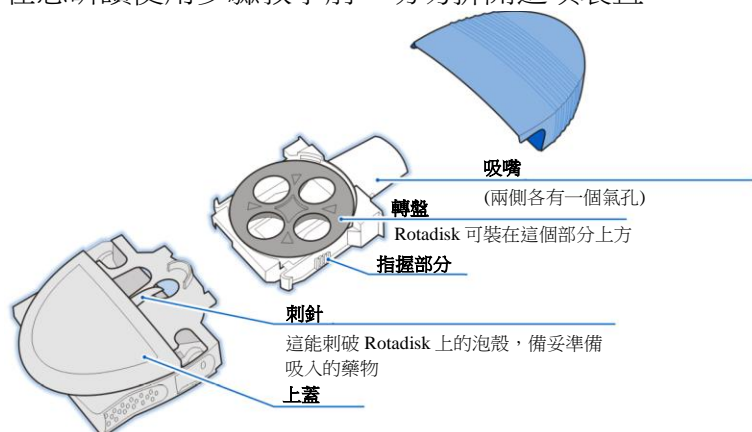
此粉末製劑須經口吸入至肺臟。碟型吸入器(*DISKHALER*)中裝有一片碟片，藥物即盛裝於此碟片的各個泡囊中，這些泡囊會在操作吸入器的過程中打開。

病患須知說明書使用指示：

初次使用前，請先仔細閱讀使用步驟教學。如果您對 *DISKHALER* 的使用方式仍有疑問，請要求藥師為您完整解說一遍。

***DISKHALER*** 可分為三個部分：

在您研讀使用步驟教學前，切勿拆開這項裝置。



***ROTADISK*** 可裝進 *DISKHALER* 內



*ROTADISK* 可裝在 *DISKHALER* 的轉盤上方。

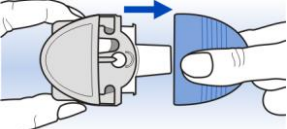
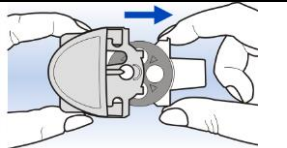
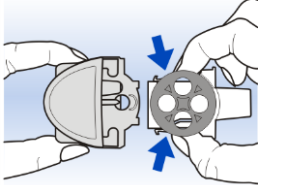
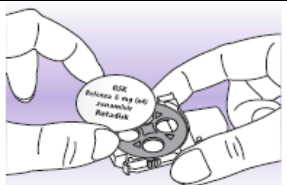
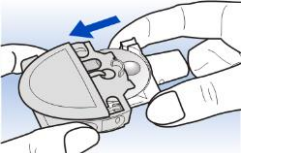
*ROTADISK* 包含四個泡殼，每個泡殼內均含有 5 mg *RELENZA*。完整劑量通常為吸入兩劑(2 x 5 mg 泡殼)。

重要：

- 在將 *ROTADISK* 裝上 *DISKHALER* 前，不可刺破任何一個泡殼。
- 未使用時可將 *ROTADISK* 留在 *DISKHALER* 上；不過，請等到準備吸入藥物前再刺破泡殼。
- 請保持 *DISKHALER* 的清潔。使用後請以紙巾擦拭吸嘴，並在未使用時將藍色外蓋裝回原位。

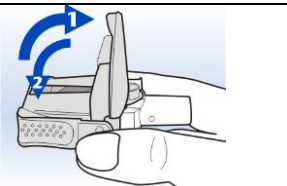
使用步驟教學：如何使用您的 ***RELENZA DISKHALER***

將 **ROTADISK** 裝入 **DISKHALER**：


1. 移除藍色外蓋。 檢查吸嘴內外是否清潔。	
2. 如圖所示抓住滑盤向外拉出，直到停下為止。	
3. 輕壓白色滑盤兩側的指握部分。 將滑盤從裝置主體取出。 白色滑盤應可輕易取出。	
4. 將一組新的 <b>RELENZA ROTADISK</b> 放上轉盤。 確認印刷面在上，泡殼朝下。 將泡殼裝進轉盤的圓孔。	
5. 將白色滑盤推回裝置主體內部。 若您尚未準備立即吸入 <b>RELENZA</b> 藥物，請將藍色外蓋裝回原位。	

準備您要吸入的藥物：

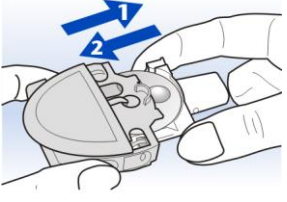
請等到準備吸入藥物前，再操作以下步驟。

6. 將 <b>DISKHALER</b> 固定於水平狀態。 盡量掀開上蓋。 上蓋必須完全垂直，以確保泡殼的表層與底層皆被刺破。 將上蓋推回原位。 現在您的 <b>DISKHALER</b> 已備妥可供使用。在吸入藥物前，請保持裝置水平。	 <p>使 <b>DISKHALER</b> 保持在水平狀態</p>
---	---

吸入藥物：

7. 請以舒適的姿勢坐著。請您暫時還不要將 <b>DISKHALER</b> 放入口中。將 <b>DISKHALER</b> 從您的嘴邊移開，在舒適範圍內盡可能地吐氣。請不要對著 <b>DISKHALER</b> 吹氣，這樣會將藥物粉末吹出 <b>ROTADISK</b> 。 將吸嘴置入齒間，緊閉雙唇包住吸嘴。 請勿啃咬吸嘴。不要阻塞吸嘴側邊的氣孔。 從吸嘴快速地深吸一口氣；然後憋住這口氣約幾秒鐘，或在舒適範圍內盡可能延長這段時間。	 <p>使 <b>DISKHALER</b> 保持在水平狀態</p>
---	---

準備下個泡殼 (劑量的第二部分)：

<p>8. 盡量向外拉出白色滑盤(請勿將其完全取出)，然後將它推回原位。          這個動作會轉動轉盤，使下個泡殼出現。          必要時重複這個動作，直到完整的泡殼出現在刺針下方。          重複步驟 6 與步驟 7 以吸入藥物。</p>	
<p>9. 在您吸入完整劑量的藥物後 (通常為兩個泡殼)：          請以紙巾擦拭吸嘴，並將藍色外蓋裝回原位。          務必保持 <i>DISKHALER</i> 的清潔。</p>	
<p><b>更換 <i>ROTADISK</i>：</b></p>	
<p>10. 當四個泡殼全都用完時，從 <i>DISKHALER</i> 取下 <i>ROTADISK</i>，然後按照步驟 1 至 5 裝上一組新的藥物。</p>	

版本編號: GDS20/IPI09 (US safety)

版本日期: 13 October 2017

製造廠：GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd

廠 址：1061 Mountain Highway, Boronia, Victoria 3155, Australia

二級包裝廠(委託貼標及置入仿單)：裕利股份有限公司

廠 址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號

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

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

©2018 GSK group of companies or its licensor