

使肺泰 50/500 準納 乾粉吸入劑

Seretide 50/500 Accuhaler Inhalation Powder

本藥須由醫師處方使用
衛署藥輸字第 024849 號

定性與定量組成

成型塑膠裝置，內含一條鋁箔，其上具有 60 個規律排列之錫箔囊，每個錫箔囊含有 50 mcg salmeterol (as xinafoate)及 500 mcg fluticasone propionate。

劑型

乾粉吸入劑。

臨床資訊

【適應症】：成人及十二歲以上青少年之嚴重氣喘及中至重度($FEV_1 < 60\%$)慢性阻塞性肺部疾病之維持性治療

說明：*SERETIDE* 適用於可逆性呼吸道阻塞疾病(ROAD)之常規治療，包括適合使用支氣管擴張劑及吸入性皮質類固醇之患有氣喘的兒童與成人及十二歲以上青少年。

這可能包括：

- 正在使用長效乙型作用劑(β -agonist)及吸入型皮質類固醇有效維持劑量之病人。
- 正在接受吸入型皮質類固醇療法，而仍有症狀之病人。
- 接受支氣管擴張劑之常規治療，而需要吸入型皮質類固醇之病人。

SERETIDE 適用於慢性阻塞性肺部疾病(COPD)病人之症狀治療。適用病人之 $FEV_1 < 60\%$ 的預估正常值(給予支氣管擴張劑前)，且不論是否有規律使用支氣管擴張劑仍有明顯症狀顯示惡化的病史。

【劑量與用法】

SERETIDE Accuhaler 僅供口腔吸入使用。

病人必須明白，即使沒有症狀，仍須固定使用 *SERETIDE* Accuhaler，才能得到最佳臨床效益。

病人必須定期接受醫師的評估，以維持最適當的 *SERETIDE* 強度，並且只有在醫師的指示之下，才可改變。

氣喘(可逆性呼吸道阻塞疾病 – Reversible Obstructive Airways Disease, ROAD)

劑量必須調整到能夠有效控制症狀的最低劑量。若每日使用二次 *SERETIDE* 即可維持症狀的控制，則可考慮將用法調整至每日一次的最低有效劑量。

應根據病人的疾病嚴重度，給予含有最適當 fluticasone propionate 劑量的 *SERETIDE*。

若病人單獨使用吸入型皮質類固醇無法獲得適當控制時，以 *SERETIDE* 代替有治療等效性皮質類固醇的劑量可能會改善對氣喘的控制。對於單獨使用吸入型皮質類固醇即可獲得適當控制之病人，以 *SERETIDE* 代替對於維持氣喘的控制，可以提供降低使用皮質類固醇劑量的機會。進一步資料，請參閱「藥效學」。

建議劑量：

成人及十二歲以上之青少年：

每日最高可早晚各吸入一次，共兩次，每次吸一單位劑量(50 mcg salmeterol 及 500 mcg fluticasone propionate)。

慢性阻塞性肺部疾病(COPD)

建議劑量：成人每日兩次，每次吸一單位劑量(50/250 至 50/500 mcg 的 salmeterol/ fluticasone propionate)。

特殊病人群：

老年病人，以及肝功能或腎功能不全之病人，使用 *SERETIDE* 時不需調整劑量。

【禁忌症】

SERETIDE 禁止使用於對本劑任何一種成分有過敏史之病人。

SERETIDE 禁止使用於對乳蛋白嚴重過敏的病人。

【警語及注意事項】

可逆性呼吸道阻塞疾病的處理應該遵循正規的階梯式治療程序，並監測病人的控制狀況。

SERETIDE Accuhaler 並非供緩解急性症狀之用，此種情況必須以作用快速且短效之吸入型支氣管擴張劑 (salbutamol)來治療。應告知病人隨時必備急性氣喘發作之緩解藥物。

若使用短效性支氣管擴張劑以緩解症狀次數增加，表示控制情形惡化，病人應接受醫師的詳細檢查。

氣喘控制突然或逐漸惡化可能會有生命危險，這種病人應接受醫師的詳細檢查，也必須考慮增加皮質類固醇療法。此外，如果目前的 *SERETIDE* 劑量無法充分控制氣喘，則病人亦應接受醫師的詳細檢查。

因為有氣喘惡化的危險，病人不可驟然停止 *SERETIDE* 的治療，應在醫師監督下逐步減量。慢性阻塞性肺部疾病(COPD)病人停藥可能與症狀的代償作用有關，因此應在醫師監督下停藥。

病人在接受吸入性類固醇治療的 COPD 病人中觀察到肺炎發生率增加，包含需要住院的肺炎。醫師應以肺炎臨床表徵及惡化頻率兩方面，對於可能發展為肺炎的慢性阻塞性肺部疾病(COPD)病人保持警戒。COPD 病人發生肺炎的風險因子包括現在為抽菸者、年紀較長、身體質量指數(BMI)低及患有嚴重 COPD。

如同所有含有類固醇的吸入性藥品，患有活動性或不活動性肺結核之病人應謹慎使用 *SERETIDE*。

患甲狀腺毒症之病人應謹慎使用 *SERETIDE*。

如擬交感神經作用藥，特別是超過治療劑量時，偶爾會有心血管方面的作用如收縮壓上升和心跳加快。因此，*SERETIDE* 使用於已有心血管疾病的病人時須謹慎。

如擬交感神經作用藥在高治療劑量時，可能會短暫的降低血鉀濃度。因此 *SERETIDE* 使用在低血鉀病人時須謹慎。

任何吸入性類固醇均可能發生全身性作用，特別是長期高劑量的處方，這些作用的發生遠比口服類固醇來得低(見過量)。可能的全身性作用包括庫欣氏症候群、庫欣氏外貌、腎上腺抑制、兒童及青少年生長遲緩、骨骼礦物質密度降低、白內障、青光眼和中心性漿液性脈絡膜視網膜病變 (**central serous chorioretinopathy**)。因此，將吸入性類固醇的劑量調整至可維持有效控制之最低劑量對於氣喘病人是非常重要的。

使用全身性與外用皮質類固醇製劑可能會發生視覺障礙。如果病人出現如視覺模糊這類的症狀或其他視覺障礙，應考慮將病人轉診給眼科醫師以評估可能的原因，包括白內障、青光眼或其他罕見疾病，例如曾在使用全身性與外用皮質類固醇製劑後發生中心性漿液性脈絡膜視網膜病變(CSCR)。

應牢記在緊急和有壓力的情況下可能會發生腎上腺反應被損害的情形，此時應考慮以適當的類固醇治療(見過量)。

建議定期監測長期接受吸入性類固醇治療的兒童之身高。

因為可能造成腎上腺反應的損害，病人由口服類固醇的治療轉為吸入性 **fluticasone propionate** 時，應特別小心，並定期監測腎上腺皮質功能。

採用吸入性 **fluticasone propionate** 之後，應逐步停止全身性類固醇的治療，並鼓勵病人攜帶指出腎上腺功能受到壓迫時可能須要接受額外治療的類固醇警示卡。

已有非常罕見的報告顯示血糖值上昇(見不良反應)，當處方 *SERETIDE* 給有糖尿病病史的病人時應將此點列入考量。

上市後的使用期間，對於同時使用 **fluticasone propionate** 及 **ritonavir** 的病人，臨床上曾有顯著的藥物交互作用，導致全身性類固醇作用，包括庫欣氏症和腎上腺抑制。因此，應避免合併使用 **fluticasone propionate** 及 **ritonavir**，除非其對病人的潛在利益大於全身性類固醇副作用的危險性(見藥物交互作用)。

在藥物交互作用的研究中顯示，併用全身性 ketoconazole 會增加與 salmeterol 之曝藥量。這會造成 QTc 波延長。當強效 CYP3A4 抑制劑(如 ketoconazole)和 salmeterol 合併使用時，應特別注意(見藥物交互作用及藥物動力學)。

和其他的吸入性治療藥物一樣，投藥後可能會發生反常性支氣管痙攣，並伴有喘鳴突然加劇的現象。此時應立即使用作用快速的短效型吸入性支氣管擴張劑治療。應立即停用 salmeterol-FP Accuhaler/Diskus 或 Evohaler、對病人進行評估、並視需要施以替代性治療。(見不良反應)

曾有發生 β_2 作用劑之藥理性副作用(如震顫、主觀性心悸、頭痛)的報告，但通常都屬於暫時性的反應，並且會隨規律治療而減輕。(見不良反應)

【藥物交互作用】

應避免使用非選擇性及選擇性 β -阻斷劑，除非有不得已的使用理由。

在正常情況下，fluticasone propionate 因為在腸、肝經由 cytochrome P450 3A4 強烈的首渡代謝與高全身性清除率，使吸入劑量後所達到的血中濃度低。因此，fluticasone propionate 在臨床上不大可能發生明顯的藥物交互作用。

在藥物交互作用的研究中顯示，ritonavir(強效 cytochrome P450 3A4 抑制劑)對於健康受試者，可大量地增加 fluticasone propionate 的血漿濃度，此結果將導致類固醇在血清中的濃度明顯降低。上市後的使用期間，對於使用鼻用或吸入性 fluticasone propionate 及 ritonavir 的病人，臨床上曾有顯著的藥物交互作用，導致全身性類固醇作用，包括庫欣氏症和腎上腺抑制。因此，應避免合併使用 fluticasone propionate 及 ritonavir，除非其對病人的潛在利益大於全身性類固醇副作用的危險性。

研究指出，其他的 cytochrome P450 3A4 抑制劑會對 fluticasone propionate 產生微乎其微的(erythromycin)及較少的(ketoconazole)全身曝藥量增加，且不會顯著的降低血清中類固醇的濃度。儘管如此，與強效 cytochrome P450 3A4 抑制劑(如 ketoconazole)共用時，仍必須小心謹慎，因其可能會增加 fluticasone propionate 全身曝藥量。

併用 ketoconazole 和 salmeterol 會造成血漿 salmeterol 曝藥量顯著提高(1.4 倍的 Cmax 及 15 倍的 AUC)，進一步造成 QTc 波延長作用(見警語及注意事項及藥物動力學)。

【懷孕與授乳】

目前並無人類生育力方面的資料。動物研究顯示，fluticasone propionate 或 salmeterol xinafoate 對雄性或雌性動物的生育力皆無任何影響。

在孕婦方面目前只有一些有限的資料。只有當預期對母親的治療效益大於可能對胎兒或嬰兒的危險時，才可在懷孕期間投予此藥。

一項追溯性流行病學研究的結果發現，與其它吸入性皮質類固醇相比較，在第一孕期暴露於 fluticasone propionate 之後，發生重大先天性畸形 (MCMs) 的風險並無升高的現象 (參見藥效學)。

動物的生殖毒性研究顯示，無論是使用單一藥物或複方藥物，全身過度暴露於強效 β_2 -交感神經受體作用劑及糖皮質類固醇之下，會出現所預期的胎兒作用。對於此類藥物的廣泛臨床經驗，在 fluticasone propionate 的治療劑量下，並沒有證據顯示副作用的發生與藥物有關。

吸入治療劑量之後，salmeterol 及 fluticasone propionate 的血中濃度非常低，因此，它在人類乳汁中的濃度可能也很低，此點可由一些研究在授乳動物的乳汁中測到低藥物濃度而獲得支持。目前還沒有在人類乳汁中之濃度的資料。

只有在對母親的預期效益高於嬰兒可能面臨之任何風險的情況下，才可考慮於授乳期間使用本藥。

【駕駛和機械操作能力之影響】

目前並無 *SERETIDE* 影響上述活動的特定研究，但其兩活性藥物的藥理學均指出無該方面影響。

【不良反應】

與個別成分(salmeterol xinafoate 與 fluticasone propionate)相關的所有不良反應都列在下面。和個別成分的不良反應概況相比較，並無任何額外的不良反應可歸因於此複方產品。

不良事件皆依器官類別與發生頻率列出。發生頻率的定義為：極常見($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$ 且 $< 1/10$)、少見($\geq 1/1000$ 且 $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ 且 $< 1/1000$)和極罕見($< 1/10,000$)。大部份的發生頻率都是源自 23 項氣喘研究與 7 項 COPD 研究的臨床試驗整合數據。並非所有的事件皆為臨床試驗中所通報的事件。就這些事件而言，其發生頻率乃是以自發性通報的資料為基礎計算而得。

臨床試驗的資料

感染與寄生蟲侵染

常見：口腔與喉嚨的念珠菌病、肺炎(COPD 病人)

罕見：食道的念珠菌病(Oesophageal candidiasis)

免疫系統疾患

過敏反應：

少見：皮膚過敏反應、呼吸困難

罕見：嚴重過敏反應

內分泌疾患

可能的身體系統影響包括(見警語及注意事項)：

少見：白內障

罕見：青光眼

代謝與營養疾患

少見：高血糖

精神疾患

少見：焦慮、睡眠障礙

罕見：行為改變，包括過動與易怒(主要見於兒童)

神經系統疾患

極常見：頭痛(見警語及注意事項)

少見：顫抖(見警語及注意事項)

心臟疾患

少見：心悸(見警語及注意事項)、心搏過速、心房纖維顫動

罕見：心律不整，包括上心室心搏過速與期外收縮

呼吸、胸腔與縱膈疾患

常見：聲音嘶啞/發聲障礙

少見：喉嚨發炎

皮膚與皮下組織疾患

少見：挫傷

肌肉骨骼與結締組織疾患

常見：肌肉痙攣、關節痛

上市後的資料(自發性通報)

免疫系統疾患

過敏反應，其表現為：

罕見：血管性水腫(主要為臉部與口咽水腫)與支氣管痙攣

內分泌疾患

可能的身體系統影響包括(見警語及注意事項)：

罕見：庫欣氏症候群、類庫欣氏症表徵、腎上腺抑制、兒童與青少年生長遲緩、骨質密度降低

呼吸、胸腔與縱膈疾患

罕見：反常性支氣管痙攣(見警語及注意事項)

【過量】

有關 *SERETIDE*，salmeterol 和/或 fluticasone propionate 過量的相關資料如下：Salmeterol 過量的預期症狀及徵候為 β_2 -作用劑過度刺激的形式包括震顫、頭痛、心跳過速、增加收縮壓及低血鉀等。萬一用藥過量時，應對病人施以支持性的治療，並密切監測，若輸液後未改善或心搏過速之症狀持續可給予較適宜的解毒劑為心臟選擇性 β -阻斷劑，此類藥品應謹慎使用於具有支氣管痙攣病史的病人。

緊急吸入之 **fluticasone propionate** 劑量若超過建議劑量，則可能會短暫性抑制 **HPA 軸(hypothalamic-pituitary-adrenal axis)**。這種情況並不需要採取緊急處置，因為腎上腺功能可在幾天內恢復。

如果持續長期使用超過建議劑量的 **SERETIDE** 可能會產生顯著的腎上腺皮質抑制現象。曾有極少數的非常罕見急性腎上腺危急報告，主要發生在長期(數月或數年)曝露於較建議劑量高之劑量下的孩童。觀察到的特徵包括與低血糖症有關的意識不清和/或全身痙攣等症狀。狀況極可能會因外傷，手術，感染或使用吸入性 **fluticasone propionate** 成分的藥物劑量驟然下降而引起急性腎上腺危急。不建議病人使用高過核准劑量的 **SERETIDE**。定期的審視治療方法及調整劑量至最低有效控制症狀的劑量是非常重要的(見用法用量)。

藥理學特性

【藥效學】

氣喘

Salmeterol多中心氣喘研究試驗(SMART)

Salmeterol多中心氣喘研究試驗(SMART)是一項為期28週的美國試驗，旨在評估成人與青少年受試者於常規治療中加入 **salmeterol**或安慰劑的安全性。雖然在主要終點指標(所有呼吸相關死亡人數與呼吸相關威脅生命之案例)方面並無明顯差異，但這項試驗顯示，在接受 **salmeterol**治療的病人中，氣喘相關死亡案例有明顯增加的現象(在13,176位使用 **salmeterol**治療的病人中有13個死亡案例，在13,179位使用安慰劑治療的病人中有3個死亡案例)。這項試驗的設計目的並非為了評估併用吸入性皮質類固醇的影響。

使用salmeterol-FP與單獨使用FP治療氣喘的安全性與療效

有兩項多中心為期26週的試驗曾比較使用 **salmeterol-FP**與單獨使用 **FP**的安全性與療效，其中一項是針對成人與青少年所進行的試驗(**AUSTRI**試驗)，另一項則是針對4-11歲之兒童所進行的試驗(**VESTRI**試驗)。這兩項試驗所收錄的受試者都患有中至重度持續性氣喘，且在過去一年期間有氣喘相關的住院治療或氣喘惡化的病史。各項試驗的主要目的皆為確認 **Inhaled corticosteroids(ICS)**合併 **LABA**療法(**salmeterol-FP**)在發生嚴重氣喘相關事件(氣喘相關的住院治療、氣管插管及死亡)之風險是否不劣於單獨使用 **ICS (FP)**。這些試驗的次要療效目的為評估 **ICS/LABA (salmeterol-FP)**在嚴重氣喘惡化(定義為須使用全身性皮質類固醇治療至少3天的氣喘惡化，或因須使用全身性皮質類固醇治療之氣喘症狀而住院或送急診)方面是否優於單獨使用 **ICS(FP)**。

在 **AUSTRI**與 **VESTRI**試驗中分別有11,679位及6,208位受試者接受隨機分組及治療。就主要的安全性終點指標而言，這兩項試驗都達到具不劣性的標準(參見下表)。

為期 26 週之 **AUSTRI** 與 **VESTRI** 試驗中所發生的嚴重氣喘相關事件

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| | Salmeterol-FP (n = 5,834) | 單獨使用 FP (n = 5,845) | Salmeterol-FP (n = 3,107) | 單獨使用 FP (n = 3,101) |
| 安全性綜合終點指標 (氣喘相關的住院治療、 氣管插管或死亡) | 34 (0.6%) | 33 (0.6%) | 27 (0.9%) | 21 (0.7%) |
| Salmeterol-FP/FP 危險比(95% CI) | 1.029 (0.638, 1.662) ^a | | 1.285 (0.726, 2.272) ^b | |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 氣喘相關住院治療 | 34 | 33 | 27 | 21 |
| 氣管插管 | 0 | 2 | 0 | 0 |

^a 如果相對風險的 95% CI 上限估計值低於 2.0，則判定為具不劣性。

^b 如果相對風險的 95% CI 上限估計值低於 2.675，則判定為具不劣性。

就次要的療效終點指標而言，在這兩項試驗中，salmeterol-FP組都較單獨使用FP組有較少人發生首次氣喘惡化，但僅AUSTRI試驗的結果具統計意義：

| | AUSTRI | | VESTRI | |
|--|------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
| | Salmeterol-FP (n = 5,834) | 單獨使用 FP (n = 5,845) | Salmeterol-FP (n = 3,107) | 單獨使用 FP (n = 3,101) |
| 發生首次氣喘惡化的人數 | 480 (8%) | 597 (10%) | 265 (9%) | 309 (10%) |
| Salmeterol-FP/FP 危險比(95% CI) ^c | 0.787 (0.698, 0.888) | | 0.859 (0.729, 1.012) | |

^c 如果相對風險的 95% CI 上限估計值低於 1.0，則判定為具較優性。

12 個月試驗

於一項大型、為期 12 個月、納入 3416 名氣喘病人的研究(獲取最妥善的氣喘控制 Gaining Optimal Asthma Control, GOAL)中，比較了 *SERETIDE* 與單獨使用

吸入型皮質類固醇對達成預先定義好的氣喘控制標準之效價與安全性。治療採每 12 週階梯式提升劑量，直到達成^{##}「完全控制」標準或是已達到研究藥物的最高劑量為止。控制必須於最後 8 週的治療中至少持續維持 7 週才算達成。此研究顯示：

- 以 Seretide 治療的病人有 71% 達到[#]「良好控制」氣喘標準，而單獨使用吸入型皮質類固醇治療的病人則僅有 59% 達到「良好控制」。
- 以 Seretide 治療的病人有 41% 達到^{##}「完全控制」氣喘標準，而單獨使用吸入型皮質類固醇治療的病人則僅有 28% 達到「完全控制」。

在以 *SERETIDE* 治療下會比單獨使用吸入型皮質類固醇治療下更早觀察到這些影響，而且此時所併用的吸入型皮質類固醇之劑量也較低。

GOAL 研究同時也顯示：

- 在以 *SERETIDE* 治療下的病情惡化率會比單獨使用吸入型皮質類固醇治療低 29%。
- 氣喘獲得「良好控制」及「完全控制」改善了生活品質(QoL)。當以一份專門針對氣喘相關的生活品質問卷做評估時，在接受 *SERETIDE* 治療之後，有 61% 的病人回報最小幅度或無生活品質方面的損害，而治療前的基準則為 8%。

[#]良好控制氣喘：症狀分數大於 1、小於或等於兩天 (症狀分數 1 的定義為：當日一次短暫性的症狀)、SABA 使用是小於或等於兩天且小於或等於 4 次/週、大於或等於 80% 的預期晨間尖峰呼氣流量(morning peak expiratory flow)、無夜間喘醒、無病情惡化，且無必須強行改變治療法的副作用發生。

^{##}完全控制氣喘：無症狀、不需使用 SABA、大於或等於 80% 的預期晨間尖峰呼氣流量、無夜間喘醒、無病情惡化，且無必須強行改變治療法的副作用發生。

兩項更進一步的研究已經顯示使用 *SERETIDE*，其吸入型皮質類固醇劑量為單獨使用吸入型皮質類固醇的 60%，且肺功能、無症狀發作日數百分比獲得改善，並降低了急救藥物的使用量。同時以支氣管切片及支氣管肺泡灌洗術量測而得的潛在氣道發炎反應控制情況則仍然得以維持。

另外的數項研究中已顯示 *SERETIDE* 治療下，與單獨以個別成分及安慰劑治療下相較，明顯地改善了氣喘症狀、肺功能，並且降低了急救藥物的使用量。

GOAL 研究的結果顯示伴隨 *SERETIDE* 治療所觀察到的改善，於此數項終點，均維持了至少超過 12 個月。

慢性阻塞性肺部疾病(COPD)

具 COPD 症狀的病人且證實其對短效型 β_2 -作用劑產生的回復性不限於 10%：經由 6 個月的安慰劑組控制的臨床試驗已證實規律使用 *SERETIDE* 50/250 mcg 和 *SERETIDE* 50/500 mcg 可快速明顯地改善肺功能，並有效減少呼吸困難及降低緩解藥物的使用量。亦明顯改善其健康狀態。

具 COPD 症狀的病人且證實其對短效型 β_2 -作用劑產生的回復性低於 10%：經由 6 個月和 12 個月的安慰劑組控制的臨床試驗已證實規律使用 *SERETIDE* 50/500 mcg 可快速且明顯地改善肺功能，並有效減少呼吸困難及降低緩解藥物

的使用量。經過 12 個月的試驗期，COPD 惡化的危險性和額外口服類固醇的需求已明顯降低。

SERETIDE 50/500 mcg 可有效地改善目前或過去有抽煙之病人的肺功能、健康狀態，且可降低 COPD 惡化的危險性。

TORCH 研究 (TOwards a Revolution in COPD Health):

TORCH 是一個為期三年研究，以 *SERETIDE* Accuhaler 50/500 mcg，一日兩次、salmeterol Accuhaler 50 mcg，一日兩次、FP Accuhaler 500 mcg，一日兩次或是安慰劑等療法，評估 COPD 病人在各種原因之死亡數的治療效果。第一秒用力呼氣量(FEV1)<60%的預估正常值(給予支氣管擴張劑前)之中重度 COPD 病人進行隨機的雙盲藥物試驗。研究期間，除了其他吸入性類固醇、長效支氣管擴張劑及長期服用全身性類固醇，允許病人使用常規的 COPD 療法。所有病人不論是否停用研究藥物，皆觀察三年的存活率。在三年各種原因之死亡數方面，*SERETIDE* 與安慰劑相比有減少現象，但未達統計學上顯著差異。

| | 安慰劑 N = 1524 | Salmeterol 50 N = 1521 | FP 500 N = 1534 | <i>SERETIDE</i> 50/500 N = 1533 |
|--|-----------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| 三年各種原因之死亡數 | | | | |
| 死亡數(%) | 231 (15.2%) | 205 (13.5%) | 246 (16.0%) | 193 (12.6%) |
| 危險比 vs 安慰劑(CIs) p value | N/A | 0.879 (0.73, 1.06) 0.180 | 1.060 (0.89, 1.27) 0.525 | 0.825 (0.68, 1.00) 0.052 ¹ |
| <i>SERETIDE</i> 50/500 危險比 vs 成分 (CIs) p value | N/A | 0.932 (0.77, 1.13) 0.481 | 0.774 (0.64, 0.93) 0.007 | N/A |

1. P value 在主要效用上的比較以 2 種期中分析方法校正，由吸煙情形以 log-rank analysis 來分級。

與安慰劑相比，*SERETIDE* 在治療 3 年期間減少死亡率 17.5% (危險比 0.825 (95% CI 0.68, 1.00, p=0.052; 皆以期中分析方法校正)。與安慰劑相比，salmeterol 在治療 3 年期間減少各因素死亡率 12% (p=0.180)，而 FP 與安慰劑相比則增加 6%死亡率(p=0.525)。

使用 Cox's Proportional Hazards model 分析法顯示 *SERETIDE* 相較於安慰劑的危險比為 0.811 (95% CI 0.670, 0.982, p=0.031)，而 *SERETIDE* 在治療 3 年期間與安慰劑相比減少死亡率 19%，雖此 Cox's Proportional Hazards model 分析法並非 TORCH 研究之 primary analysis (主要分析方法)。這模式為了某些重要因素調整(吸煙情形、年齡、性別、區域、第一秒用力呼氣量的基值及身體質量指數)。尚無證據顯示治療效果受上述因素改變。

病人在治療 3 年內死於 COPD 相關因素的比例，安慰劑是 6.0%、salmeterol 是 6.1%、FP 是 6.9%而 *SERETIDE* 是 4.7%。

與安慰劑相比，*SERETIDE* 會減少中至重度惡化的比例約 25% (95% CI: 19% to 31%; p<0.001)。與 salmeterol (95% CI: 5% to 19%, p=0.002) 相比，*SERETIDE* 減少 12%惡化率；與 FP (95% CI: 1% to 16%, p=0.024) 相比，*SERETIDE* 則減少

9%。Salmeterol 及 FP 分別與安慰劑相比，可明顯減少惡化率 15% (95% CI: 7% to 22%; $p < 0.001$) 及 18% (95% CI: 11% to 24%; $p < 0.001$)。

以 St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)來測量健康生活品質(Health Related Quality of Life)，所有治療方式與安慰劑相比皆有改善作用。使用 *SERETIDE* 在 3 年治療期的平均改善度與安慰劑相比是 -3.1 units (95% CI: -4.1 to -2.1; $p < 0.001$)，與 salmeterol 相比是 -2.2 units ($p < 0.001$) 及與 FP 相比是 -1.2 units ($p = 0.017$)。

在 3 年治療期，使用 *SERETIDE* 治療的病人第一秒用力呼氣量高於使用安慰劑之病人(3 年平均差異是 92 mL, 95% CI: 75 to 108 mL; $p < 0.001$)。 *SERETIDE* 對於改善第一秒用力呼氣量比 salmeterol 或 FP 更為有效(salmeterol 的平均差異是 50 mL, $p < 0.001$ ；FP 的平均差異是 44 mL, $p < 0.001$)。

評估 3 年產生肺炎可能性作為副作用報告，安慰劑 12.3%、salmeterol 13.3%、FP 18.3%及 *SERETIDE* 19.6% (*SERETIDE* vs 安慰劑的危險比: 1.64, 95% CI: 1.33 to 2.01, $p < 0.001$)，顯示使用本品有較高的肺炎發生率。與肺炎相關的死亡數沒有增加情形，在治療期間死亡且被判定主因死於肺炎的病人在安慰劑有 7 例、salmeterol 有 9 例、FP 有 13 例，而 *SERETIDE* 有 8 例。骨折發生率沒有明顯差異(安慰劑：5.1%、salmeterol: 5.1%、FP: 5.4%、*SERETIDE*：6.3%；*SERETIDE* vs 安慰劑的危險比：1.22, 95% CI: 0.87 to 1.72, $p = 0.248$)。副作用發生率在眼、骨及下視丘－腦下垂體－腎上腺之內分泌軸線(HPA axis)很低，且於治療方式之間是沒有差異的。在接受 salmeterol 治療族群中，沒有證據顯示會增加心臟方面的副作用。

在懷孕期間使用含有 fluticasone propionate 成分的氣喘藥物

曾利用英國的電子病例進行一項觀察性的追溯性流行病學族群研究，藉以評估在第一孕期單獨暴露於吸入性 fluticasone propionate (FP) 或暴露於 *SERETIDE* (相對於不含 FP 的吸入性皮質類固醇 (ICS) 之後發生 MCMs 的風險。這項研究並未納入任何安慰劑對照組。

在包含 5362 位第一孕期暴露於 ICS 之孕婦的氣喘族群中，共發現 131 個經過確診的 MCM 病例；有 1612 位 (30%) 孕婦係暴露於 FP 或 *SERETIDE*，其中共發現 42 個經過確診的 MCM 病例。在中度氣喘病人中，FP 暴露婦女相對於非 FP ICS 暴露婦女的 1 年內確診 MCM 的修正機會比率為 1.1 (95% CI: 0.5-2.3)，在明顯至重度氣喘病人中則為 1.2 (95% CI: 0.7-2.0)。在第一孕期單獨暴露於 FP 之後，和暴露於 *SERETIDE* 相比較，發生 MCMs 的風險並無差異。在各種不同的氣喘嚴重度階層中，發生 MCM 的絕對風險為每 100 名 FP 暴露孕婦 2.0 至 2.9 例，這和一項針對一般實務研究資料庫中之 15,840 位未暴露於氣喘藥物之孕婦所進行之研究的結果 (每 100 名孕婦 2.8 個 MCM 事件) 大致相當。

作用機轉：

SERETIDE 含有 salmeterol 及 fluticasone propionate，這兩種藥物具有不同之作用機轉。Salmeterol 可避免症狀的發生，fluticasone propionate 可改善肺功能，並預防病情之惡化。*SERETIDE* 為同時接受 β_2 -作用劑和吸入型皮質類固醇療法的病人，提供了一種更方便的療法。這兩種藥物的個別作用機轉敘述如下：

Salmeterol :

Salmeterol 是一種選擇性長效 (12 小時) β_2 -交感神經受體作用劑，具有長側鏈，可與受體的外側結合。

與傳統短效 β_2 -作用劑的建議劑量相比，salmeterol 的這些藥理性質能更有效地避免由組織胺引起的支氣管收縮，並產生更長時間的支氣管擴張作用，至少持續 12 小時。

體外試驗已證實，salmeterol 是一種強力且長效的抑制劑，可抑制肥胖細胞媒介質由人類肺臟釋出，這些媒介質包括組織胺、白三烯素及前列腺素 D₂。

Salmeterol 抑制人體對吸入過敏原的早期及後期反應，使用單次劑量以後，後者可持續 30 小時以上，這時支氣管擴張作用已不明顯。Salmeterol 單次劑量可減低支氣管的反應過度。這些性質指出，salmeterol 還具有非支氣管擴張劑活性，但其臨床意義仍不明確。此種作用機轉與皮質類固醇的抗發炎作用不同。

Fluticasone propionate :

Fluticasone propionate 在建議劑量下以吸入方式給藥，在肺中具有很強的糖皮質抗發炎作用，可減輕氣喘的症狀及惡化，並且沒有投予全身性皮質類固醇時所觀察到的副作用。

在吸入型 fluticasone propionate 長期治療期間，即使在兒童與成人的最高劑量之下，腎上腺皮質荷爾蒙的每日輸出量通常仍保持在正常範圍內。由其他吸入型類固醇改為吸入型 fluticasone propionate 之後，即使過去或目前間歇性使用口服類固醇，每日輸出量仍可逐漸改善，由此可證實腎上腺功能恢復正常。在長期治療期間，藉由在刺激試驗中所測得正常的增量顯示，腎上腺儲量也可保持正常。但必須記得，先前治療所殘留的腎上腺功能儲量不全可能會持續相當長的時間(見警語及注意事項)。

【藥物動力學】

在動物及人類受檢者之中，並沒有經由吸入途徑一起投予 salmeterol 及 fluticasone propionate 會影響任一成分之藥物動力學的證據。

因此，考量其藥物動力學時，可以分開考慮個別的成分。

在一個有安慰劑控制的藥物交互作用研究中，15 位健康受試者併用 salmeterol (50 mcg 每日二次，吸入)及 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole (400 mg 每日一次，口服)七天，結果顯示血漿 salmeterol 曝藥量會顯著提高(1.4 倍的 C_{max} 及 15 倍的 AUC)。重覆給藥不會累積 salmeterol。三位受試者因 QTc 波延長或靜脈竇心博過速引起的心悸退出本試驗。另外十二位受試者結果顯示，併用 salmeterol 及 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole 不會在臨床上顯著影響心跳、血鉀、或延長 QTc 波(見警語及注意事項及藥物交互作用)。

Salmeterol :

Salmeterol 在肺中產生局部作用，因此血中濃度並不是療效的指標。此外，目前關於 salmeterol 的藥物動力學資料很有限。因為投予吸入型治療劑量後，達到的血中濃度非常低 (約為 200 pg/mL 或更低)，因此有檢測藥物血中濃度的技術性困難。常規給予 salmeterol xinafoate 劑量後，可在全身循環中偵測到 hydroxynaphthoic acid 其穩定濃度約可達 100 ng/mL。此種濃度大約比在毒性研究的穩定狀態濃度低 1000 倍。呼吸道阻塞病人長期(12 個月以上)常規給藥後，並未觀察到有害的影響。

一個體外研究顯示 salmeterol 經由細胞色素 P450 3A4 (CYP3A4)可被廣泛代謝成 α -hydroxysalmeterol (aliphatic oxidation)。但另一健康受試者研究顯示，給予相同劑量的 salmeterol 且併用 erythromycin(500 mg 每日三次)，salmeterol 藥物動態學性質無明顯改變。但是，salmeterol-ketoconazole 交互作用研究結果顯示血漿 salmeterol 曝藥量顯著上升(見警語及注意事項及藥物交互作用)。

Fluticasone propionate :

在吸入性與靜脈注射的藥物動力學資料研究中，吸入性 fluticasone propionate 於不同劑量吸入器的絕對生體可用率已被比較。健康的成人受試者，其絕對生體可用率約分別為 fluticasone propionate Accuhaler (7.8%)，fluticasone propionate Diskhaler (9.0%)，fluticasone propionate Evohaler (10.9%)，salmeterol-fluticasone propionate Evohaler (5.3%)及 salmeterol-fluticasone propionate Accuhaler (5.5%)。氣喘或慢性阻塞性肺部疾病之病人對於吸入性 fluticasone propionate 的全身曝露量較低。全身性吸收主要在肺部發生，開始時快速之後延長。其餘劑量可能會被吞嚥但對全身曝露量的貢獻極低，因為極低水溶性和全身性吸收前的代謝，造成口服生體可用率低於 1%。全身曝露量隨吸入劑量的提高呈線性增加。Fluticasone propionate 的特質為高血漿清除率(1150 mL/min)，穩定期的分佈體積大(約為 300 L)，末端半衰期約為 8 小時。血漿蛋白結合率略高(91%)。Fluticasone propionate 可快速地從全身循環中清除，主要是經由細胞色素 P450 酵素 CYP3A4 代謝成為非活性之羧酸代謝產物。Fluticasone propionate 的腎清除率可以忽略(<0.2%)，代謝產物的腎清除率則低於 5%。與已知 CYP3A4 抑制劑共用時，必須小心謹慎，因其可能增加 fluticasone propionate 的全身曝露量。

特殊病人族群

SERETIDE

Accuhaler:

執行族群藥物動力學分析是利用氣喘病人資料(9 個 FP 臨床試驗及 5 個 salmeterol 研究)，呈現如下：

- 給予 *SERETIDE* (50/100 mcg)之後，可見到FP曝露量比單用FP(100 mcg)更高，在青少年及成人(ratio 1.52 [90% CI 1.08, 2.13])、兒童(ratio 1.20 [90% CI 1.06, 1.37])。
- 使用 *SERETIDE* (50/100 mcg)之兒童，相較於青少年及成人可觀察到較高的FP曝露量(ratio 1.63 [90% CI 1.35, 1.96])。

- 這些結果的臨床相關性為未知，但長達12週的臨床研究顯示，以青少年、成人及兒童一同比較SERETIDE (50/100 mcg) and FP (100 mcg)，在下視丘－腦下垂體－腎上腺之內分泌軸線(HPA axis)的影響沒有差異。
- 在較高劑量的SERETIDE 50/500 mcg時，FP曝露量與單用等效FP劑量是相似的。
- 使用SERETIDE (50/100 mcg)之兒童，相較於青少年及成人可觀察到較高的salmeterol曝露量(ratio 1.23 [90% CI 1.10, 1.38])。
- 這些結果的臨床相關性為未知，但長達12週的臨床研究顯示，不論是心血管作用或震顫報告在成人、青少年還是兒童之間都沒有差異。

【非臨床資訊】

Salmeterol xinafoate 和 fluticasone propionate 在動物毒性試驗中已有廣泛的評估。只有在劑量超過人體建議劑量的情況下，才會出現明顯的毒性，乃是強效 β_2 -交感神經受體作用劑與糖皮質類固醇之可預期的毒性。研究顯示，salmeterol xinafoate 或 fluticasone propionate 皆不具任何遺傳毒性。

在長期研究中，salmeterol xinafoate 會使大鼠的卵巢繫膜及老鼠的子宮發生平滑肌良性腫瘤。

嚙齒類動物對於這些藥理作用引起的腫瘤形成很敏感。一般並不認為 salmeterol 會對人類造成明顯的致癌危險。

同時投予高劑量之 salmeterol 及 fluticasone propionate，可能會造成某些心血管交互作用。在大鼠方面，輕度心房心肌炎及局部性冠狀動脈炎是暫時性的影響，規律給藥後便會消除。在狗方面，同時給藥後心搏率增加的情況，比單獨使用 salmeterol 之後更為顯著。在人體研究中，並未觀察到嚴重的臨床心臟副作用。

在動物研究中，同時給藥不會改變其他類別的相關毒性。

藥劑學資訊

【賦形劑】

乳糖(含乳蛋白)。

【有效期限】

有效日期標示於包裝外盒上。

【貯存】

儲存溫度切勿超過 30°C，乾燥儲存。

【容器之性質與內容物】

同各地登記之內容。

【不相容性】

無。

【使用及操作】

由準納吸入器釋出的粉末是供被吸入至肺部。

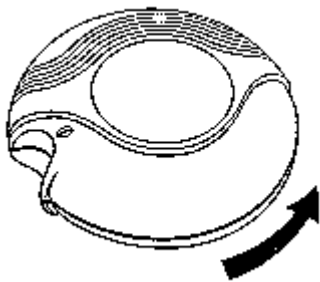
開啟吸入器並推開釋藥板機充填藥粉，接著將吸嘴置於唇間就可以吸入藥劑，再關閉吸入器。

可由準納吸入器指示孔得知剩餘的劑量數

SERETIDE Accuhaler 使用說明

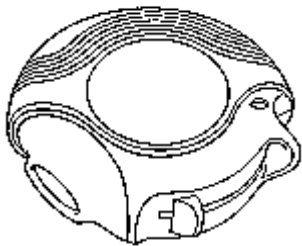
關閉：

當您取出準納吸入器時，它將呈現關閉狀態。



開啟：

全新的準納吸入器內含 60 個劑量獨立包裝的藥品，呈粉末狀。從指示孔可得知剩餘的劑量數。



每個劑量均準確足量且衛生地被隔離，無須維護及再充填。

劑量指示孔在準納吸入器的上端，可顯示剩餘的劑量數，當數目降至 5 到 0 時會出現紅色數字，藉此提醒您僅剩餘少許的劑量。

準納吸入器易於使用。需要時，僅需依照下列 5 項簡單步驟操作即可：

1. 開啟
2. 推
3. 吸
4. 關閉

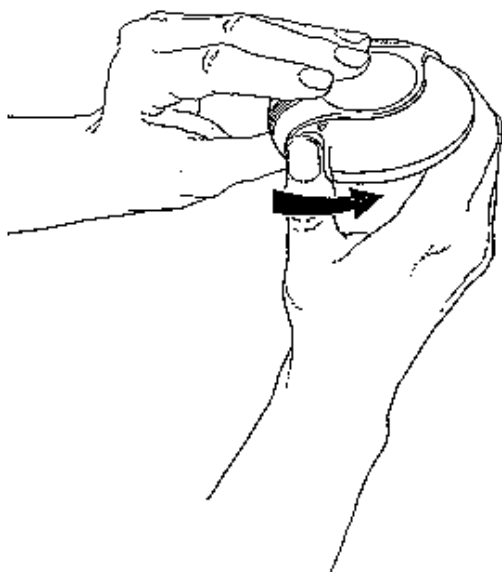
5 漱洗

您的準納吸入器如何發揮功能：

推動準納吸入器的釋藥板機，在吸嘴處會露出一個小洞，同時打開一個劑量，您即可吸入藥品。當您關掉它時，釋藥板機會自動歸回原位，呈現下一個劑量的備用狀態。當您不用時，外殼係用來保護準納吸入器。

1. 開啟 – 如何使用準納吸入器

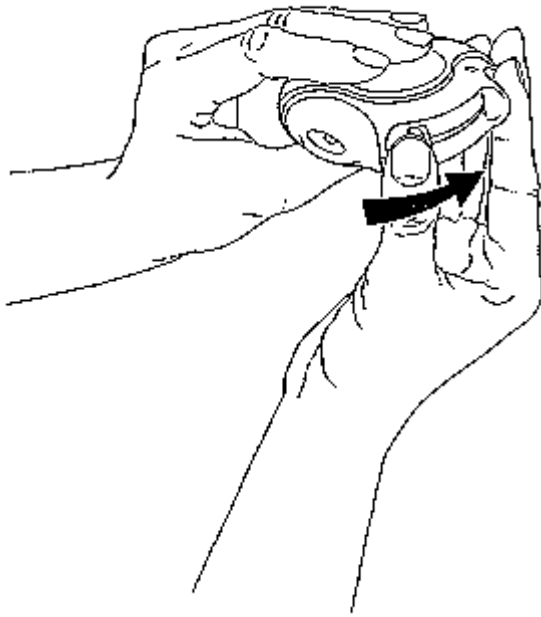
一手拿著準納吸入器，另一手將拇指置於拇指把手處，將之推至盡頭，打開您的準納吸入器。



2. 推

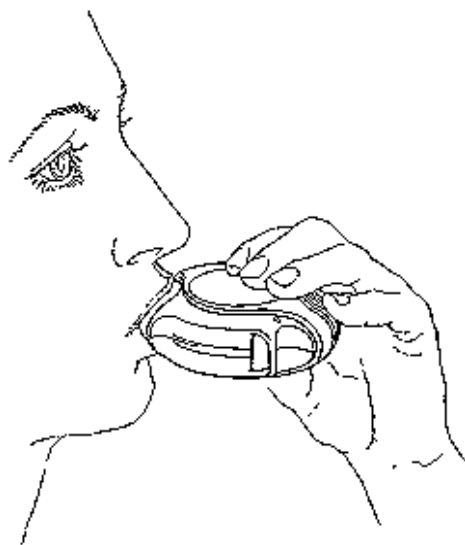
握著您的準納吸入器，吹嘴向著自己，推開釋藥板機直至聽到嗒一聲，您的準納吸入器便可以使用。

每次推動釋藥板機，即有一個劑量可以使用，並顯示在劑量計數器上。不要玩弄釋藥板機以免浪費藥品。



3. 吸

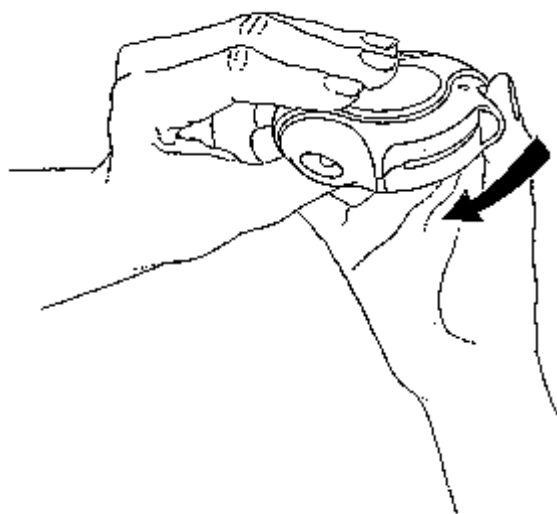
- 在您要吸入藥品前，請仔細閱讀此段。
 - 拿著準納吸入器離開您的嘴巴，儘可能的吐氣。記得，千萬不要將氣體吹入準納吸入器中。
 - 將吸嘴置於唇間。穩定且深的經由準納吸入器吸氣，切勿經由您的鼻腔。
 - 將準納吸入器移離口部。
 - 屏息約十秒，或盡可能的屏氣。
 - 慢慢呼氣
- 即使正確使用了準納吸入器，您可能無法嚐到或感覺到舌頭上的粉末。



4.

關閉

將您的拇指置於拇指把手處，往自己方向推至盡頭，即可關閉您的準納吸入器。當您關閉準納吸入器時，會有嗒一聲，釋藥板機會自動歸回原位並重新設置。您的準納吸入器即可再使用。



5. 漱洗

之後，以水漱洗口腔並吐出。

如果您被告知要吸用二個劑量時，您必須先關閉準納吸入器，並重覆 1 到 4 的步驟。

注意事項：

將您的準納吸入器保持乾燥。

當您不使用時，請將它關閉。

請勿對您的準納吸入器吹氣。

只有當您要吸入藥品時，才推動釋藥板機。

請勿超量使用。

儲存於兒童無法取得處。

版本編號: GDS37/IPI22

版本日期: 15 Dec 2020

製造廠：Glaxo Wellcome Production

廠址：Zone Industrielle No. 2, 23 rue Lavoisier, 27000 Evreux, France

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 66 號 24 樓

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

©2021 GSK group of companies or its licensor