肺樂喜易利達 184/55/22 mcg 乾粉吸入劑

TRELEGY ELLIPTA 184/55/22 mcg Inhalation Powder

衛部藥輸字第 028240 號
本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用途

1.1 氣喘維持治療

適用於併用吸入性長效型 β_2-腎上腺受體作用劑和吸入性皮質類固醇治療氣喘仍控制不佳的成年病人，做為氣喘維持治療。

1.2 使用限制

TRELEGY ELLIPTA 並不適用於緩解急性支氣管痙攣。

2 用法用量

2.1 用法用量概述

應每天一次以經口吸入的方式投予 1 劑 TRELEGY ELLIPTA。

吸入之後，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。

TRELEGY ELLIPTA 應每天於相同時間投藥。

每 24 小時不可使用 TRELEGY ELLIPTA 超過 1 次。

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

2.2 氣喘維持治療的建議劑量

TRELEGY ELLIPTA 用於氣喘維持治療的建議起始劑量為每日一次經口吸入 fluticasone furoate 100 mcg、umeclidinium 62.5 mcg 及 vilanterol 25 mcg (1 劑 TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg)，或 fluticasone furoate 200 mcg、umeclidinium 62.5 mcg 及 vilanterol 25 mcg (1 劑 TRELEGY ELLIPTA 184/55/22 mcg)。

選擇 TRELEGY ELLIPTA 的起始劑量時，應考慮病人的病情嚴重程度；先前的氣喘療法，包括吸入性皮質類固醇(ICS)的劑量；以及病人目前的氣喘症狀控制情形與未來更加惡化的風險。

最高建議劑量為每天吸入一次 TRELEGY ELLIPTA 184/55/22 mcg。

對 TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg 每日一次無法產生適當療效反應的病人，將劑量提高至 TRELEGY ELLIPTA 184/55/22 mcg 每日一次或可提供額外的氣喘控制改善效果。對 TRELEGY ELLIPTA 184/55/22 mcg 每日一次無法產生適當療效反應的病人，應重新評估，並考慮採用其他療法和額外的治療選擇。

如果在兩劑之間出現氣喘症狀，應使用吸入性短效型β_2作用劑(救援藥物，如 albuterol)來達到立即緩解的效果。

3 劑型與含量規格

乾粉吸入劑：塑膠製吸入器，吸入器中有 2 條裝有藥粉的鋁箔製貯藥囊送藥帶。其中一條送藥帶裝有 fluticasone furoate (每個貯藥囊含 200mcg)，另一條送藥帶則裝有 umeclidinium 與 vilanterol 的混和物(每個貯藥囊各含 62.5 與 25 mcg)，以上為調配劑量。這相當於遞送劑量 fluticasone furoate 184mcg、umeclidinium 55 mcg 及 vilanterol 22 mcg。
除非另外註明，否則下文中所提及的 TRELEGY ELLIPTA 或 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 的劑量皆指調配劑量 (200/62.5/25 mcg)。

此外，文中所提及 Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 100/62.5/25 mcg 亦為調配劑量。

4 禁忌

TRELEGY ELLIPTA 禁用於下列狀況：

- 作為重積性氣喘(status asthmaticus)或其他氣喘急性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)]*。
- 嚴重乳蛋白過敏，或已證實對 fluticasone furoate、umeclidinium、vilanterol 或任何賦形劑過敏*[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

使用長效型β_2腎上腺素作用劑(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。從對照性臨床試驗中獲得的資料也顯示，在兒童與青少年病人中，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腎上腺素作用劑時所發生的嚴重氣喘相關事件)*。

使用吸入性皮質類固醇/長效型β2 腎上腺素作用劑時所發生的嚴重氣喘相關事件

有 4 項大型的 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受試者評估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，並和單獨使用 ICS

相比較。其中 3 項試驗係收錄 12 歲(含)以上的成人與青少年受試者：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 項試驗則是收錄 4 至 11 歲的兒童受試者，並針對 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項成人與青少年試驗的設計目的為排除2.0的風險界限，兒童試驗的設計目的為排除2.7的風險界限。各項個別試驗都達到其預設目標，且顯示ICS/LABA的表現並不劣於單獨使用ICS。一項針對3項成人與青少年試驗所進行的綜合分析顯示，和單獨使用ICS相比較，合併使用固定劑量的LABA/ICS時，發生嚴重氣喘相關事件的風險並未明顯升高(表1)。這些試驗的設計目的並非為了排除使用ICS/LABA時(和ICS相比較)發生嚴重氣喘相關事件的所有風險。

表 1.　12 歲(含)以上之氣喘受試者的嚴重氣喘相關事件綜合分析

	ICS/LABA (n = 17,537)[a]	**ICS (n = 17,552)[a]**	**ICS/LABA vs. ICS 風險比率 (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(氣管內)	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。計劃用於分析的治療。

[b] 採用 Cox 比例風險模型來估算首次事件發生時間的風險比率，基礎期風險並依 3 項個別試驗進行分層。

[c] 於首次使用研究藥物後 6 個月內或最後一天使用研究藥物後 7 天內(視何者較晚而定)發生事件的受試者人數。受試者可能會發生 1 次或多次事件，但只有首次事件納入分析。由一個單一的盲性審查委員會來判定事件是否與氣喘相關。

兒童安全性試驗共收錄6,208位4至11歲的兒童受試者，這些受試者分別接受ICS/LABA (fluticasone propionate/salmeterol乾粉吸入劑)或ICS (fluticasone propionate乾粉吸入劑)的治療。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。並未出現任何與氣喘相關的死亡病例或插管病例。根據預設的風險界限(2.7)，和ICS相比較，ICS/LABA並未明顯升高發生嚴重氣管相關事件的風險，首次事件發生時間的估計風險比率為1.29 (95% CI：0.73，2.27)。TRELEGY ELLIPTA並不適用於17歲(含)以下的兒童病人。

Salmeterol 多中心氣喘探索試驗(SMART)

一項比較 salmeterol 與安慰劑(分別添加於平常的氣喘治療中)之安全性的 28 週安慰劑對照

性美國試驗顯示，接受 salmeterol 治療之受試者的氣喘相關死亡病例有增加的現象(13,176 位使用 salmeterol 治療的受試者中有 13 例，13,179 位使用安慰劑治療的受試者中有 3 例；4.37 [95% CI：1.25，15.34])。在 SMART 試驗中並未要求使用背景 ICS。這種氣喘相關死亡風險升高的現象一般認為是 LABA 單一療法的類別作用(class effect)。

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

吸入性短效型β_2作用劑的用量增加是氣喘惡化的指標。在這種情況下，必須立即針對病人重新評估，同時也要重新評估治療的方式，並應特別考慮是否需要額外的治療選擇。病人使用 TRELEGY ELLIPTA 不可超過每天吸入 1 次。

TRELEGY ELLIPTA 不可用於緩解急性症狀，亦即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 TRELEGY 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 TRELEGY ELLIPTA 治療時，應指示已在規律使用(如一日 4 次)口服用或吸入性短效型β_2作用劑的病人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。處方 TRELEGY ELLIPTA 時，健康照護人員應同時處方一種吸入性短效型β_2作用劑，並指導病人應如何使用。

5.3 避免過度使用 TRELEGY ELLIPTA 及避免與其他長效型β2 作用劑併用

TRELEGY 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 成分的療法併用，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 TRELEGY ELLIPTA 的病人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)的療法。

5.4 口咽念珠菌病

TRELEGY ELLIPTA含有fluticasone furoate成分，這是一種ICS。在使用含有fluticasone furoate成分之經口吸入用藥品治療的受試者中，曾有發生口腔及咽部白色念珠菌(*Candida albicans*)局部感染的報告。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TRELEGY ELLIPTA治療。有些病例可能須中斷使用 TRELEGY ELLIPTA。建議病人在投予TRELEGY ELLIPTA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

曾有在使用吸入投予的皮質類固醇之後發生下呼吸道感染(包括肺炎)的報告。

5.6 免疫抑制與感染風險

正在使用皮質類固醇的兒童或成人如果感染水痘和麻疹，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，應特別小心避免暴露。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。如果病人暴露於水痘感染環境，可使用水痘帶狀皰疹免疫球蛋白(VZIG)進行預防性治療。如果病人暴露於麻疹感染環境，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。

對患有活動性或靜止期呼吸道結核病；全身性黴菌、細菌、病毒或寄生蟲感染；或眼部單純皰疹的病人，使用吸入性皮質類固醇(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病人

下視丘-腦下垂體-腎上腺(HPA)抑制/腎上腺功能不全

對從全身性皮質類固醇轉換成 ICS 的病人必須特別小心，因為在從全身性皮質類固醇轉換成全身吸收量較低之 ICS 的病人中，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)功能需經過數月才能恢復。

先前一直維持使用 20 毫克(含)以上之 prednisone (或其等效藥物)治療的病人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，病人如果受傷、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 TRELEGY ELLIPTA 在這些事件期間可控制氣喘症狀，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。

在壓力事件或嚴重氣喘發作期間，應指示已停用全身性皮質類固醇的病人立即重新開始使用口服皮質類固醇(大劑量)，並向他們的健康照護人員尋求進一步的指示。也應囑咐這些病人隨身攜帶一張警示卡，註明他們在壓力事件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病人在轉換成 TRELEGY ELLIPTA 之後應緩慢停用全身性皮質類固醇。在使用 TRELEGY 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(FEV_1)、β作用劑的使用情形以及氣喘的症狀。此外，也應觀察病人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。

先前被全身性皮質類固醇抑制的過敏性疾病會顯露出來

病人從全身性皮質類固醇轉換成 TRELEGY 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、嗜伊紅性疾病)顯露出來。

皮質類固醇戒斷症狀

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，但有些病人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 TRELEGY ELLIPTA 中之 fluticasone furoate 的治療劑量下，並未觀察到 fluticasone furoate 對 HPA 軸造成影響的現象。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)]*。

由於敏感病人使用 ICS 可能會發生明顯的全身性吸收，因此，應密切觀察使用 TRELEGY ELLIPTA 治療的病人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病人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病人。如果發生這類作用，應依照降低全身性皮質類固醇劑量的常規步驟緩慢降低 TRELEGY ELLIPTA 的劑量，並考慮採取其他控制氣喘症狀的治療措施。

5.9 與強效細胞色素 P450 3A4 抑制劑的藥物交互作用

考慮將 TRELEGY ELLIPTA 與 ketoconazole 及其他已知的強效 CYP3A4 抑制劑(包括但不限於 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增強的現象*[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(Paradoxical Bronchospasm)

和其他的吸入性療法一樣，TRELEGY 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 TRELEGY 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 TRELEGY ELLIPTA、並施以替代性治療。

5.11 過敏反應，包括全身性過敏(Anaphylaxis)

投予 TRELEGY 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 TRELEGY 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產品後發生全身性過敏反應的報告；因此，有嚴重乳蛋白過敏問題的病人不可使用 TRELEGY 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 對某些病人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 TRELEGY 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*[參見臨床藥理學(12.2)]*。曾有因過量使用吸入性擬交感神經作用藥物而死亡的報告。

和其他的擬交感神經胺類藥物一樣，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)的病人，使用 TRELEGY ELLIPTA 時應謹慎。

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病人，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)的病人，應依據已確立的照護標準進行監測與治療。

5.14 眼部疾患

曾有氣喘病人在長期使用 ICS 或併用吸入性抗膽鹼激性藥物之後發生青光眼、眼內壓升高、白內障及中心性漿液性脈絡膜視網膜病變的報告。對患有狹角性青光眼的病人，使用 TRELEGY 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、看見光暈或帶有顏色的影像，並伴有結膜充血所造成的紅眼現象及角膜水腫)。應指示病人，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向健康照護人員諮詢。對視力發生變化或有眼內壓升高、狹角性或開角性青光眼及/或白內障病史的病人，應嚴密監視。

5.15 尿滯留惡化

和所有含有抗膽鹼激性藥物成分的藥物一樣，對有尿滯留問題的病人使用 TRELEGY 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，應立即向健康照護人員諮詢。

5.16 合併症

和所有含有擬交感神經胺成分的療法一樣，對患有痙攣性疾病或甲狀腺毒症的病人或對擬交感神經胺異常敏感的病人，使用 TRELEGY 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中毒更加惡化。

5.17 低血鉀與高血糖

含有β腎上腺素作用劑的療法可能會使某些病人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。β作用劑類的藥物可能會使某些病人發生暫時性的高血糖現象。

5.18 對生長的影響

對兒童與青少年投予經口吸入性皮質類固醇可能會導致生長速度減慢*[參見特定族群之使用(8.4)]*。

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：

- 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)]*
- 白色念珠菌感染*[參見警語和注意事項(5.4)]*
- 病人發生肺炎的風險升高*[參見警語和注意事項(5.5)]*
- 免疫抑制與感染風險*[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)]*
- 反常性支氣管痙攣*[參見警語和注意事項(5.10)]*
- 心血管影響*[參見警語和注意事項(5.12)]*
- 骨質密度降低*[參見警語和注意事項(5.13)]*
- 眼部疾患*[參見警語和注意事項(5.14)]*
- 尿滯留惡化*[參見警語和注意事項(5.15)]*

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 氣喘的臨床試驗經驗

TRELEGY ELLIPTA 用於治療氣喘的安全性乃是以一項為期 24 至 52 週的隨機、雙盲、平行分組、活性藥物對照試驗(試驗 1，NCT #02924688)為依據，這項試驗共收錄 2,436 位使用其目前之合併療法(ICS 加 LABA)治療無法達到適當控制效果的成人受試者*[參見臨床研究(14.2)]*。在整體受試族群中，有 62%為女性，80%為白人；平均年齡為 53 歲。有≥1%使用 Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 100/62.5/25 mcg 或 TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg 治療之受試者發生的不良反應的發生率如表 2 所示。在 TRELEGY ELLIPTA 治療組中所觀察到的不良反應和 fluticasone furoate/vilanterol 組中的觀察結果類似。

表 2. 在氣喘受試者中，使用 TRELEGY ELLIPTA 治療時之發生率≥1%的不良反應(試驗 1)

不良反應	TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg (n=408) %	FF/Umec/VI 100/62.5/25 mcg (n=406) %	FF/VI 200/25 mcg (n=406) %	FF/VI 100/25 mcg (n=407) %
感染與寄生蟲侵染				
咽炎/鼻咽癌	15	17	16	16
上呼吸道感染/病毒性上呼吸道感染	7	5	6	7
支氣管炎	5	4	5	3
呼吸道感染/病毒性呼吸道感染	3	4	2	4
竇炎/急性竇炎	3	2	2	3
尿道感染	2	<1	<1	1
鼻炎	1	2	2	3
流性性感冒	1	4	2	3
肺炎	<1	1	2	2
神經系統疾患				
頭痛	5	9	6	7
肌肉骨骼與結締組織疾患				
背痛	2	3	1	4
呼吸道、胸腔與縱膈疾患				
發音困難	1	1	2	1
口咽疼痛	1	1	<1	<1
咳嗽	1	<1	1	1

FF/VI=Fluticasone Furoate/Vilanterol。

FF/Umec/VI=Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol。

試驗2–長期安全性資料

試驗207236(試驗2)為一項開放式、非隨機、無對照性試驗，用以評估111位患有支氣管氣喘的日本受試者，接受每日一次吸入投予TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg、或TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg的治療共52週之長期安全性。此試驗的不良反應發生率為14.4%(16/111受試者)，最頻繁的不良反應為味覺障礙(6.3%；111位受試者中7位發生)與發音困難(3.6%；111位受試者中4位發生)。

6.3 上市後使用經驗

除了臨床試驗所通報的不良反應之外，在 TRELEGY ELLIPTA 的核准後使用期間也曾發現下列不良反應。由於這些反應都是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。這些事件被選列於此乃是基於其嚴重性、通報頻率、與 TRELEGY ELLIPTA 的因果關係、或是併有其中數種因素等方面的考量。

免疫系統疾患

過敏反應，包括全身性反應、血管性水腫、皮疹和蕁麻疹。

7 藥物交互作用

7.1 細胞色素 P450 3A4 抑制劑

Fluticasone furoate 與 vilanterol 皆為 CYP3A4 的作用受質。與強效的 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole 合併投予會升高 fluticasone furoate 與 vilanterol 的全身暴露量。考慮將 TRELEGY ELLIPTA 與 ketoconazole 及其他已知的強效 CYP3A4 抑制劑合併投予時應謹慎*[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、三環抗憂鬱劑及會延長 QTc 間期的藥物

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 間期之藥物治療的病人，或停用這類藥物未達 2 週的病人，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的風險。

7.3 β腎上腺素接受體阻斷劑

β阻斷劑不僅會阻斷β作用劑(如 vilanterol)的肺部作用，也可能會促使氣喘病人發生嚴重的支氣管痙攣。因此，氣喘病人通常不可使用β阻斷劑治療。不過，在某些情況下，這些病人除了使用β腎上腺素阻斷劑之外，可能沒有適當的替代藥物；此時可考慮具心臟選擇性的β阻斷劑，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。

7.5 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 TRELEGY 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不良作用增加*[參見警語和注意事項(5.14、5.15)]*。

8 特定族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

在對孕婦使用TRELEGY ELLIPTA或其個別成分(fluticasone furoate、umeclidinium與vilanterol)方面，目前並無足夠的資料可據以確認是否存有藥物相關風險*(參見臨床考量)*。在一項動物生殖研究中，於器官發生期間對懷孕大鼠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。在這項研究中所使用之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4.5倍與40倍*(參見試驗資料)*。對懷孕的大鼠和兔子透過吸入或皮下注射的方式投予umeclidinium之後，在分別約相當於人類在62.5 mcg之MRHDID劑量下所達到之暴露量的40倍及150倍的暴露量下，並未引發任何胚胎胎兒發育方面的不良影響*(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%。

臨床考量

*與疾病相關的母體及/或胚胎胎兒風險：*在氣喘控制不良或僅達中度控制效果的婦女中，發生數種周產期結果的風險會升高，如母親子癲前症、新生兒早產、出生體重偏低及小於妊娠年齡。對懷孕婦女應嚴密監視，並視需要調整用藥，以維持理想的氣喘控制效果。

*分娩或生產：*只有在潛在效益超越β作用劑干擾子宮收縮作用方面之可能風險的情況下，才可於懷孕後期與分娩期間使用 TRELEGY ELLIPTA。

試驗資料

*動物試驗資料：*目前尚未針對懷孕動物進行過合併投予 fluticasone furoate、umeclidinium及 vilanterol 的試驗。曾針對懷孕動物進行過合併投予 fluticasone furoate 與 vilanterol 及個別投予 fluticasone furoate、umeclidinium 或 vilanterol 的試驗。

*Fluticasone Furoate 與 Vilanterol：*在一項胚胎胎兒發育試驗中，於器官發生期間對懷孕的大鼠單獨投予或合併投予劑量最高分別約為 MRHDID (200 與 25 mcg)之 4.5 倍與40 倍的 fluticasone furoate 與 vilanterol (以 mcg/m^2 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，於器官發生期間對懷孕的大鼠與兔子投予劑量最高分別約為 4.5 倍與相等於 MRHDID (200 mcg)的 fluticasone furoate (以 mcg/m^2 為比較基礎，母體吸入劑量最高分別為 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，於懷孕後期與哺乳期間對母鼠投予劑量最高約為 MRHDID (200 mcg)之 1.5 倍的

fluticasone furoate (以 mcg/m^2 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。

Umeclidinium：在兩項獨立的胚胎胎兒發育試驗中，於器官發生期間對懷孕的大鼠與兔子投予劑量最高分別約為 MRHDID (62.5 mcg)之 40 倍與 150 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，於懷孕後期與哺乳期間對母鼠投予劑量最高約為 MRHDID 之 20 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，於器官發生期間對懷孕的大鼠與兔子投予劑量最高分別約為 MRHDID 之 13,000 倍與 760 倍的 vilanterol (大鼠是以 mcg/m^2 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 120 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 760 或 840 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，於懷孕後期與哺乳期間對母鼠投予劑量最高約為 MRHDID 之 3,900 倍的 vilanterol (以 mcg/m^2 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、umeclidinium 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。曾在投予 umeclidinium 之授乳大鼠的仔鼠的血漿中檢出 umeclidinium，這表示 umeclidinium 會出現於母體的乳汁中*(參見試驗資料)*。應將餵哺母乳對發育與健康的效益和母親對 TRELEGY ELLIPTA 的臨床需求，以及 fluticasone furoate、umeclidinium 或 vilanterol 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高於或等於 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，這可能表示 umeclidinium 會移行進入乳汁。

8.4 兒童之使用

TRELEGY ELLIPTA 並不適用於兒童與青少年。用於兒童病人[17 歲(含)以下]的安全性與療效尚未確立。

對生長的影響

對兒童與青少年投予經口吸入性皮質類固醇可能會導致生長速度減慢。

對照性臨床試驗顯示，ICS 可能會導致兒童生長速度減慢。在這些試驗中，生長速度的平均減慢幅度約為 1 公分/年(範圍：0.3 至 1.8 公分/年)，且似乎與劑量及暴露持續時間相關。曾在沒有實驗室證據顯示 HPA 軸受到抑制的情況下觀察到這種影響，這表示生長速度是一個比某些常用之 HPA 軸功能試驗更為敏感的兒童全身皮質類固醇暴露指標。目前並不確知這種與經口吸入性皮質類固醇相關之生長速度減慢現象的長期影響，包括對最終成年身高的影響。

一項隨機、雙盲、平行分組、多中心、為期 1 年的安慰劑對照試驗曾評估每日一次使用 110 mcg 的 fluticasone furoate 鼻噴劑配方治療對生長速度(以身高測量器測量)的影響。受試者為 474 位青春期前的兒童(5 至 7.5 歲的女孩與 5 至 8.5 歲的男孩)。在 52 週治療期間，接受 fluticasone furoate 鼻噴劑治療之受試者的平均生長速度(5.19 公分/年)較安慰劑組(5.46 公分/年)慢。生長速度的平均減慢幅度為 0.27 公分/年(95% CI：0.06，0.48) *[參見警語和注意事項(5.18)]*。

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 TRELEGY ELLIPTA 的劑量，但不能排除有些老年人較為敏感的可能性。

在一項氣喘臨床試驗中(試驗 1)，共有 159 位 65 歲(含)以上的受試者[其中有 27 位為 75 歲(含)以上]接受 TRELEGY ELLIPTA 的治療。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

目前尚未針對肝功能不全的病人進行過 TRELEGY ELLIPTA 的研究。個別成分的相關資料如以下的說明。

Fluticasone Furoate/Vilanterol

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暴露量會升高達 3 倍。肝功能不全對 vilanterol 的全身暴露量並無任何影響。對中度或重度肝功能不全的病人，最高使用劑量為調配劑量 Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 100/62.5/25 mcg)。應監視病人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)]*。

Umeclidinium

在中度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 7-9 分)的病人中，C_{max} 或 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

目前尚未針對腎功能不全的病人進行過 TRELEGY ELLIPTA 的研究。個別成分的相關資料如以下的說明。

Fluticasone Furoate/Vilanterol

和健康受試者相比較，fluticasone furoate 或 vilanterol 在重度腎功能不全(CrCl<30 毫升/分鐘)之受試者中的暴露量皆無明顯升高的現象。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)]*。

Umeclidinium

在重度腎功能不全(CrCl<30 毫升/分鐘)的病人中，C_{max} 或 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

目前尚無人類使用 TRELEGY ELLIPTA 過量的資料見於報告。

TRELEGY ELLIPTA 含有 fluticasone furoate、umeclidinium 及 vilanterol 三種成分；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 TRELEGY ELLIPTA。用藥過量時的處置方式包括停用 TRELEGY ELLIPTA，同時開始進行適當的症狀治療及/或支持性治療。或可考慮適時使用心臟選擇性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的治療。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)]*。

10.2 Umeclidinium

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。

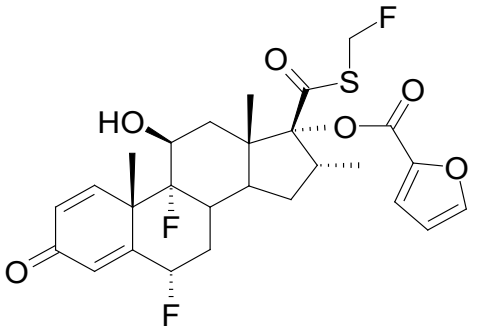
10.3 Vilanterol

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

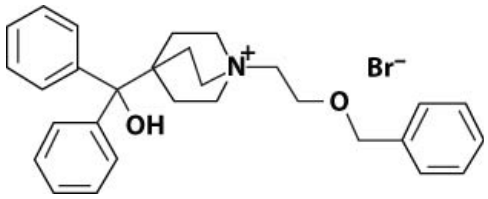
TRELEGY ELLIPTA 是一種乾粉吸入劑，本品可透過經口吸入的方式將 fluticasone furoate (一種 ICS)、umeclidinium (一種抗膽鹼激性藥物)與 vilanterol (一種 LABA)同時遞送至病人體內。

Fluticasone furoate 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-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylate，其化學結構如下：



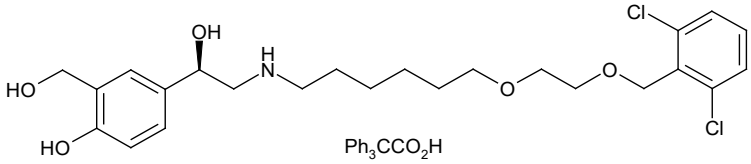
Fluticasone furoate 是一種白色粉末，其分子量為 538.6，實驗式為 $C_{27}H_{29}F_3O_6S$。本品幾乎不溶於水。

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，實驗式為 $C_{29}H_{34}NO_2$•Br (四級胺溴化物)。本品極微溶於水。

Vilanterol trifenatate的化學名為triphenylacetic acid-4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[2,6-dicholorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl}-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1)，其化學結構如下：



Vilanterol trifenatate 是一種白色粉末，其分子量為 774.8，實驗式為 $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5$•$C_{20}H_{16}O_2$。本品幾乎不溶於水。

TRELEGY ELLIPTA 為由淺灰色及米色構成的塑膠製吸入器，吸入器中裝有 2 條鋁箔製貯藥囊送藥帶。其中一條送藥帶上的每一個貯藥囊都裝有由微粒化 fluticasone furoate (200 mcg)及單水乳糖(12.3 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 umeclidinium bromide (74.2 mcg，相當於 62.5 mcg 的 umeclidinium)、微粒化 vilanterol trifenatate (40 mcg，相當於 25 mcg 的 vilanterol)、硬脂酸鎂(75 mcg)及單水乳糖(12.3 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暴露出來，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，每劑 TRELEGY ELLIPTA 可遞送 184 mcg 的 fluticasone furoate、55 mcg 的 umeclidinium 與 22 mcg 的 vilanterol。在體外試驗條件下，以 30、60 及 90 升/分鐘的氣流速率進行試驗時，在 4 秒的時間內，就個別成分而言，TRELEGY ELLIPTA 都可遞送≥90%的目標劑量。

在患有極重度氣喘的成人受試者中，透過 ELLIPTA 吸入器吸氣的平均尖峰吸氣流量為 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

TRELEGY ELLIPTA

TRELEGY ELLIPTA 含有 fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol 三種成分。以下關於其個別成分之作用機制的說明應適用於 TRELEGY ELLIPTA。這 3 種藥物乃是不同類別的藥物(一種 ICS、一種抗膽鹼激性藥物及一種 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的臨床關聯性。

Fluticasone furoate 對氣喘之症狀產生影響的確切機制目前仍然不明。發炎反應在氣喘的致病過程中是一個相當重要的元素。皮質類固醇已證實會對多種涉及發炎反應的細胞類型(如肥大細胞、嗜伊紅性白血球、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)產生廣泛的作用。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 NFkB)、以及抑制敏感化大鼠中的抗原誘發性肺部嗜伊紅性白血球增多症。皮質類固醇的這些抗發炎作用可能有助於其療效。

Umeclidinium

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。其拮抗作用的競爭性及可逆性已在人類及動物來源的接受體和分離器官標本中獲得證實。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。

Vilanterol

Vilanterol 是一種 LABA。體外試驗顯示，vilanterol 的功能選擇性和 salmeterol 類似。目前並不確知這項體外試驗發現的臨床關聯性。

雖然β_2接受體是支氣管平滑肌中主要的腎上腺素接受體，β_1接受體則是心臟中的主要接受體，但在人類的心臟中也有β_2接受體，且佔所有腎上腺素接受體的 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β_2作用劑造成心臟影響的可能性，即使是具高度選擇性的β_2作用劑亦然。

β_2腎上腺素作用劑(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

心臟電氣生理學

二合一合併療法 fluticasone furoate/vilanterol 與 umeclidinium/vilanterol 對健康受試者的心血管影響如以下的說明。

Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination

*健康受試者：*一項雙盲、多次給藥、並以安慰劑及陽性藥物進行對照的交叉研究曾針對 85 位健康志願者探討 QTc 間期延長的情形。在 fluticasone furoate /vilanterol 200/25 mcg 組與 fluticasone furoate/vilanterol 800/100 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%信賴區間上限)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 200/25 mcg 組與 fluticasone furoate/vilanterol 800/100 mcg (建議劑量的 8/4 倍)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%信賴區間上限)分別為 7.8 (9.4)下/分鐘與 17.1 (18.7)下/分鐘。

Umeclidinium/Vilanterol Combination

*健康受試者：*一項雙盲、多次給藥、並以安慰劑及陽性藥物進行對照的交叉研究曾針對86位健康受試者探討QTc間期延長的情形。在umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg組與umeclidinium/vilanterol 500/100 mcg (建議劑量的8/4倍)組中，以基礎值修正後之QTcF相較於安慰劑組的最大平均差異(95%信賴區間上限)分別為4.6 (7.1)毫秒與8.2 (10.7)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umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg組與umeclidinium/vilanterol 500/100 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%信賴區間上限)分別為8.8 (10.5)下/分鐘與20.5 (22.3)下/分鐘。

下視丘-腦下垂體-腎上腺(HPA)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或尿中腎上腺皮質素降低的現象。在比治療劑量下所見之暴露量高出數倍的fluticasone furoate暴露量下，曾觀察到血清及尿中腎上腺皮質素濃度降低的現象。

*氣喘受試者：*一項針對185位氣喘受試者所進行的隨機、雙盲、平行分組試驗顯示，在治療6週後的血清腎上腺皮質素加權平均值(0至24小時)、血清腎上腺皮質素$AUC_{(0-24)}$及24小時尿中腎上腺皮質素方面，每日一次使用fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg或fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg治療和安慰劑之間並無任何差異，但連續7天每天一次投予prednisolone 10毫克則會產生明顯的腎上腺皮質素抑制作用。

12.3 藥物動力學

在fluticasone furoate (200至800 mcg)、umeclidinium (62.5至500 mcg)與vilanterol (25至100 mcg)中都可觀察到呈線性關係的藥物動力學表現。TRELEGY ELLIPTA中之fluticasone furoate、umeclidinium及vilanterol的藥物動力學表現和以fluticasone furoate/vilanterol或umeclidinium/vilanterol模式投予fluticasone furoate、umeclidinium及vilanterol時的藥物動力學表現大致相當。

根據一項針對氣喘受試者所進行的族群藥物動力學分析(fluticasone furoate有1,265位受試者；umeclidinium有634位受試者；vilanterol有1,263位受試者)，投予TRELEGY ELLIPTA後，fluticasone furoate、umeclidinium與vilanterol的全身藥物濃度[穩定狀態之C_{max}與$AUC_{(0-24)}$]都在投予fluticasone furoate/vilanterol二合一合併療法後所觀察到之全身藥物濃度的範圍內(分別和fluticasone furoate 100及200 mcg相比較)；投予TRELEGY ELLIPTA後，umeclidinium的全身暴露量也在單獨投予umeclidinium 62.5 mcg後所觀察到之全身暴露量的範圍內。

TRELEGY ELLIPTA之個別成分的藥物動力學表現如以下的說明。Fluticasone furoate、umeclidinium及vilanterol的血中濃度可能無法預測其治療效果。

吸收

*Fluticasone Furoate：*吸入投予 fluticasone furoate 之後，可於 0.5 至 1 小內達到 C_{max}。吸入給藥時，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。吞嚥部份的劑量所達到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。重複吸入投予 fluticasone furoate 之後，可於 6 天內達到穩定狀態，且蓄積量最高為 2.6 倍。

*Umeclidinium：*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 umeclidinium 之後，可於 14 天內達到穩定狀態，且蓄積量最高為 1.8 倍。

*Vilanterol：*對健康受試者吸入投予 vilanterol 之後，可於 5 至 15 分鐘內達到 C_{max}。吸入給藥之後，vilanterol 主要都是從肺臟吸收進入體內，只有極微量會經由口腔吸收。重複吸入投予 vilanterol 之後，可於 14 天內達到穩定狀態，且蓄積量最高為 1.7 倍。

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%)。

*Umeclidinium：*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%。

*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。體外試驗顯示，在人類血漿中的血漿蛋白結合率平均為 94%。

排除

代謝：

*Fluticasone Furoate：*Fluticasone furoate 自全身循環中廓清的方式主要是透過 CYP3A4 的作用進行肝臟代謝，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 基團會裂解並導致形成 fluticasone。

*Umeclidinium：*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 醣蛋白(P-gp)轉運體的受質。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。代謝產物的全身暴露量極低。

*Vilanterol：*體外試驗的資料顯示，Vilanterol 主要是經由 CYP3A4 的作用進行代謝，並且是 P-gp 轉運體的受質。Vilanterol 會代謝成一系列β_1與β_2作用劑活性明顯降低的代謝物。

排泄：

Fluticasone Furoate：重複吸入給藥後的血漿排除半衰期平均為 24 小時。靜脈注射投予經放射標記的 fluticasone furoate 之後，質量平衡分析的結果顯示，有 90%的放射標記出現於糞便，並有 2%出現於尿液。口服給藥之後，在糞便中檢出的放射標記劑量為總劑量的 101%，在尿液中檢出者約為總劑量的 1%。

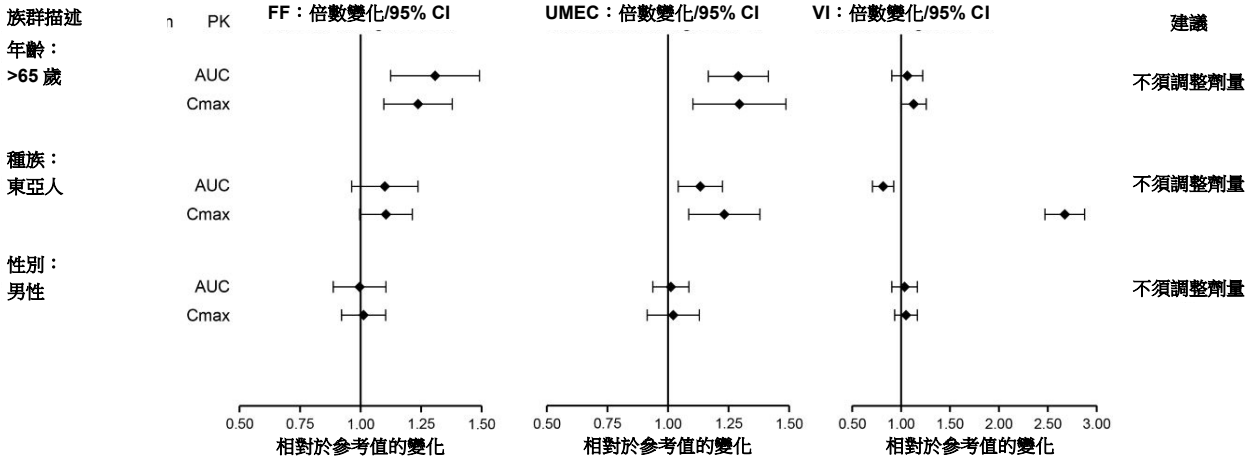
Umeclidinium：以每日一次之方式投藥後的有效半衰期為 11 小時。靜脈注射投予經放射標記的 umeclidinium 之後，質量平衡分析的結果顯示，有 58%的放射標記出現於糞便，並有 22%出現於尿液。靜脈注射給藥之後，藥物相關物質排入糞便的現象即表示這些物質會經由膽汁排除。對健康男性受試者口服給藥之後，在糞便中檢出的放射標記劑量為總劑量的 92%，在尿液中檢出者低於總劑量的 1%，這表示口服吸收量極微。

Vilanterol：多次吸入給藥後的檢測結果顯示，vilanterol 的有效半衰期為 11 小時。口服投予經放射標記的 vilanterol 之後，質量平衡分析的結果顯示，有 70%的放射標記出現於尿液，並有 30%出現於糞便。

特殊族群

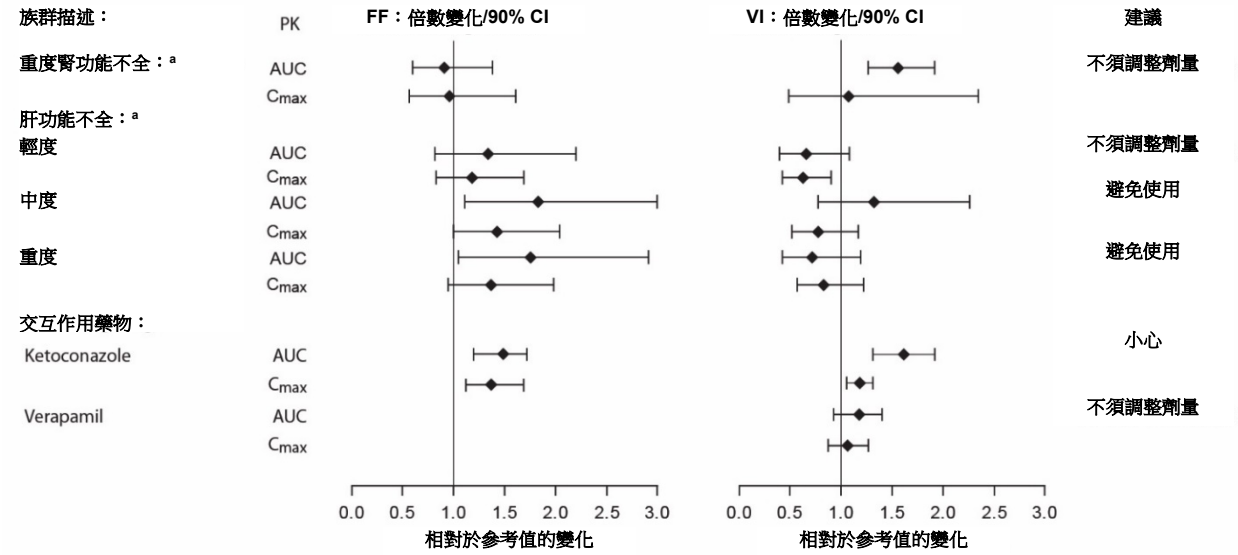
內在與外在因素對 fluticasone furoate、umeclidinium 及 vilanterol 之藥物動力學的影響如圖 1、2 和 3 所示。根據氣喘的族群藥物動力學分析，投予 TRELEGY ELLIPTA 時，所評估的共變量(即年齡、種族、性別)對 fluticasone furoate、umeclidinium 或 vilanterol 的藥物動力學皆無臨床相關的影響。

圖 1. 在氣喘病人中，合併投予之後，內在因素對 Fluticasone Furoate (FF)、Umeclidinium (UMEC)與 Vilanterol (VI)之藥物動力學(PK)的影響 [a]



[a] 對氣喘受試者投予 TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg 的年齡、種族與性別比較。

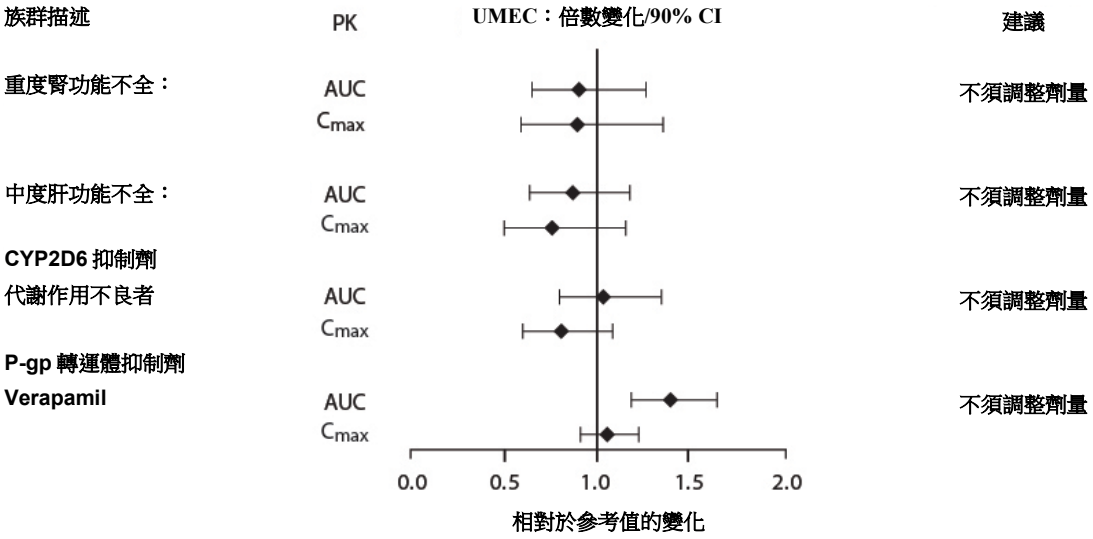
圖 2.　投予 Fluticasone Furoate/Vilanterol 複方或投予併用之 Vilanterol 與 Umeclidinium 之後，內在因素 [a] 與併用藥物 [b] 對 Fluticasone Furoate (FF)及 Vilanterol (VI)之藥物動力學(PK)的影響



[a] 腎功能組(fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg)與肝功能組(fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 或 fluticasone furoate/vilanterol 100/12.5 mcg)。

[b] 與安慰劑組相比較。

圖 3.　內在因素與併用藥物對 Umeclidinium 之全身暴露量的影響



種族：

*Fluticasone Furoate：*在患有氣喘的東亞受試者中(日裔、東亞裔及東南亞裔) (n=92)，種族對 fluticasone furoate 的藥物動力學並無任何影響(圖 1)。

*Umeclidinium：*在患有氣喘的受試者中，種族對 umeclidinium 的藥物動力學並無任何影響(圖 1)。

*Vilanterol：*在患有氣喘的東亞受試者中(日裔、東亞裔及東南亞裔) (n=92)，穩定狀態下的 vilanterol C_{max} 估計值要比非東亞受試者高出約 3 倍(圖 1)。不過，一般並不認為這種較高的全身暴露量會對心跳速率造成具臨床關聯性的影響。

肝功能不全病人：

*Fluticasone Furoate：*在連續 7 天重複投予 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg (重度不全組係投予 100/12.5 mcg)之後，輕度、中度及重度肝功能不全之受試者中的 fluticasone furoate 全身暴露量(AUC)分別較健康受試者升高 34%、83%及 75% (見圖 2)。

在中度肝功能不全並接受 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 治療的受試者中，平均血清皮質醇(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 100/12.5 mcg 治療的受試者中，平均血清皮質醇(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病人應予以嚴密監視。

*Umeclidinium：*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 umeclidinium 之藥物動力學的影響。並無任何證據顯示 umeclidinium 的全身暴露量(C_{max} 與 AUC)有升高的現象(圖 3)。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病人進行過 TRELEGY ELLIPTA 的評估。

*Vilanterol：*在連續 7 天重複投予 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg (重度不全組係投予 100/12.5 mcg)之後，肝功能不全對 vilanterol 的全身暴露量(第 7 天的 C_{max} 與 AUC_{ss})並無任何影響(見圖 2)。

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任何額外的臨床相關影響。

腎功能不全病人：

*Fluticasone Furoate：*和健康受試者相比，重度腎功能不全的受試者全身暴露量並無升高的現象(圖 2)。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的類別相關全身性影響(評估指標為血清皮質醇)會更大。

*Umeclidinium：*曾針對重度腎功能不全(肌酸酐廓清率<30 毫升/分鐘)的受試者評估 umeclidinium 的藥物動力學。並無任何證據顯示 umeclidinium 的全身暴露量(C_{max} 與 AUC)有升高的現象(圖 3)。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。

*Vilanterol：*和健康受試者相比較，重度腎功能不全的受試者全身暴露量(AUC_{ss})會高出56% (見圖 2)。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β作用劑的類別相關全身性影響(評估指標包括心跳速率及血鉀)會更大。

藥物交互作用研究

目前尚未以 TRELEGY ELLIPTA 進行過藥物-藥物交互作用研究。以下資訊乃是源自使用 umeclidinium、fluticasone furoate/vilanterol 或 umeclidinium/vilanterol 所進行的藥物-藥物交互作用研究。在低吸入劑量下，fluticasone furoate、umeclidinium 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 毫克合併投予時，和安慰劑相比較，fluticasone furoate 與 vilanterol 的暴露量(AUC)分別會升高 36%與 65% (圖 2)。Fluticasone furoate 的暴露量升高會使加權平均血清皮質醇(0-24 小時)降低 27%。Vilanterol 的暴露量升高並不會增強心跳速率或血鉀方面的β作用劑相關全身性影響。

*細胞色素 P450 2D6：*體外試驗顯示，umeclidinium 主要是透過 CYP2D6 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)的全身暴露量方面，並未發現任何具臨床意義的差異。

*P醣蛋白抑制劑：*Fluticasone furoate、umeclidinium與vilanterol皆為P-gp的受質。在健康受試者中，與重複給藥(240毫克每日一次)的verapamil (一種中效的CYP3A4抑制劑與P-gp抑制劑)合併投予並不會影響vilanterol的C_{max}或AUC (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。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(圖3)。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

TRELEGY ELLIPTA

目前尚未針對 TRELEGY 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、umeclidinium 與 vilanterol 所進行的研究，說明如下。

Fluticasone Furoate

在對大鼠和鼷鼠分別投予高達 9 及 19 mcg/kg/day [以 mcg/m^2 為比較基礎，皆約相當於成人 MRHDID (200 mcg)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，在一項以鼷鼠淋巴瘤 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。在以大鼠進行的體內微核試驗中，並無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，分別約相當於成人 MRHDID (200 mcg)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。

Umeclidinium

在對大鼠和鼷鼠分別投予高達 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 17 倍與 20/20 倍)之吸入劑量的 2 年吸入給藥研究中，umeclidinium 並未引發任何與治療相關的腫瘤發生率升高的現象。

Umeclidinium 在下列遺傳毒性分析中的檢測結果都呈陰性反應：體外 Ames 分析、體外鼷鼠淋巴瘤分析、以及體內大鼠骨髓微核分析。

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 60 倍及 40 倍)之後，並未發現任何造成生育力損害的證據。

Vilanterol

一項以鼷鼠進行的 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 9,920 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 370 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 25 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，約相當於成人的 MRHDID)的吸入劑量下，並未發現任何腫瘤。

這些在齧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、體內大鼠骨髓微核分析、體內大鼠非程序 DNA 合成(UDS)分析、以及體外敘利亞倉鼠胚胎(SHE)細胞分析。Vilanterol 在體外鼷鼠淋巴瘤分析中的檢測結果為模稜兩可。

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，皆相當於 MRHDID 的 4,090 倍左右)的吸入性 vilanterol 之後，並未發現任何造成生育力損害的證據。

14 臨床研究

14.1 氣喘

在一項針對使用其目前之合併療法(ICS加LABA)治療無法達到適當控制效果之成人氣喘受試者所進行的為期24至52週的隨機、雙盲、平行分組、活性藥物對照性確認試驗中(試驗1，NCT #02924688)，曾針對2,436位受試者評估TRELEGY ELLIPTA的安全性與療效。

在其目前的 ICS (高於 fluticasone propionate 250 mcg/day 或等效藥物)加 LABA 的氣喘治療下，氣喘控制問卷(ACQ-6)評分≥1.5 的受試者先進入一段為期 3 週的導入期(run-in period)，接受 fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg 每日兩次的治療。導入期結束後仍未達到適當控制效果(ACQ-6 ≥1.5)的受試者即轉換成 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 每日一次，進入為期 2 週的穩定治療期(stabilization period)。經過 5 週的導入/穩定治療期之後，符合條件的受試者於隨機分組後分別接受每日一次吸入投予 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/62.5/25 mcg (n=406)、TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg (n=408)、fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/31.25 mcg/25 mcg (n=405)、fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 200/31.25 mcg/25 mcg (n=404)、fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg (n=407)或 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg (n=406)的治療。

在所有的治療組中，基礎期的人口統計學概況都大致相當。大部份受試者為女性(62%)、白人(80%)、且從未吸菸(81%)，平均年齡為 53 歲，平均氣喘罹病時間為 21 年(範圍：1 至 70 年)。這項試驗排除了目前仍在吸菸者；納入的曾經吸菸者平均吸菸史為 4.3 包-年。在先前的 12 個月期間，有 85%的受試者表示曾出現任何惡化現象；約 63%的受試者表示曾出現須使用口服/全身性皮質類固醇治療及/或住院治療的惡化現象。進入試驗前，約 67%的受試者接受包含中劑量吸入型類固醇之治療，約 33%的受試者接受包含高劑量吸入型類固醇之治療。

在篩檢時，使用支氣管擴張劑前的平均預計 FEV_1 百分比為 58.5% (SD：12.8%)；平均回復率為 29.9% (SD：18.1%)，平均絕對回復量為 484 毫升(SD：274 毫升)，平均 ACQ-6 評分為 2.5 (SD：0.6)。在 5 週的導入/穩定治療期間，受試者的肺功能(低谷 FEV_1 改善了 287 毫升)與氣喘控制效果(平均 ACQ-6 評分降低了 0.6)都有所改善。在隨機分組時，大部份(93%)受試者仍維持控制不良的狀態(平均 ACQ-6 評分為 1.9)，且使用支氣管擴張劑前的平均預計 FEV_1 百分比為 68.2% (SD：14.8%)。

*肺功能：*主要的療效指標為第 24 週的低谷 FEV_1 相較於基值(baseline)的變化。分別和 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 及 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 相比較時，fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/62.5/25 mcg 與 TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg 都呈現具統計意義的肺功能改善效果(表 3，圖 4 和 5)。

表 3. 第 24 週時的低谷 FEV_1 相較於基值的最小平方平均變化

低谷 FEV_1 (毫升)	**FF/VI 100/25 mcg (n=407)**	**FF/Umec/VI 100/62.5/25 mcg (n=406)**	**FF/VI 200/25 mcg (n=406)**	**TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg (n=408)**
最小平方平均值 最小平方平均變化(SE)	2,048 24 (15.7)	2,157 134 (15.5)	2,099 76 (15.6)	2,191 168 (15.5)
FF/Umec/VI 100/62.5/25 mcg vs. FF/VI 100/25 mcg 差異 95% CI *P* 值	參考值	110 66, 153 *P*<0.001	—	—
TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg vs. FF/VI 200/25 mcg 差異 95% CI *P* 值	—	—	參考值	92 49, 135 *P*<0.001

FEV_1=1 秒用力呼氣量，FF/VI=Fluticasone Furoate/Vilanterol。
FF/Umec/VI=Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol。

圖 4.　使用 Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 100/62.5/25 mcg 治療 24 週期間的低谷 FEV_1 (毫升)相較於基值的最小平方平均變化

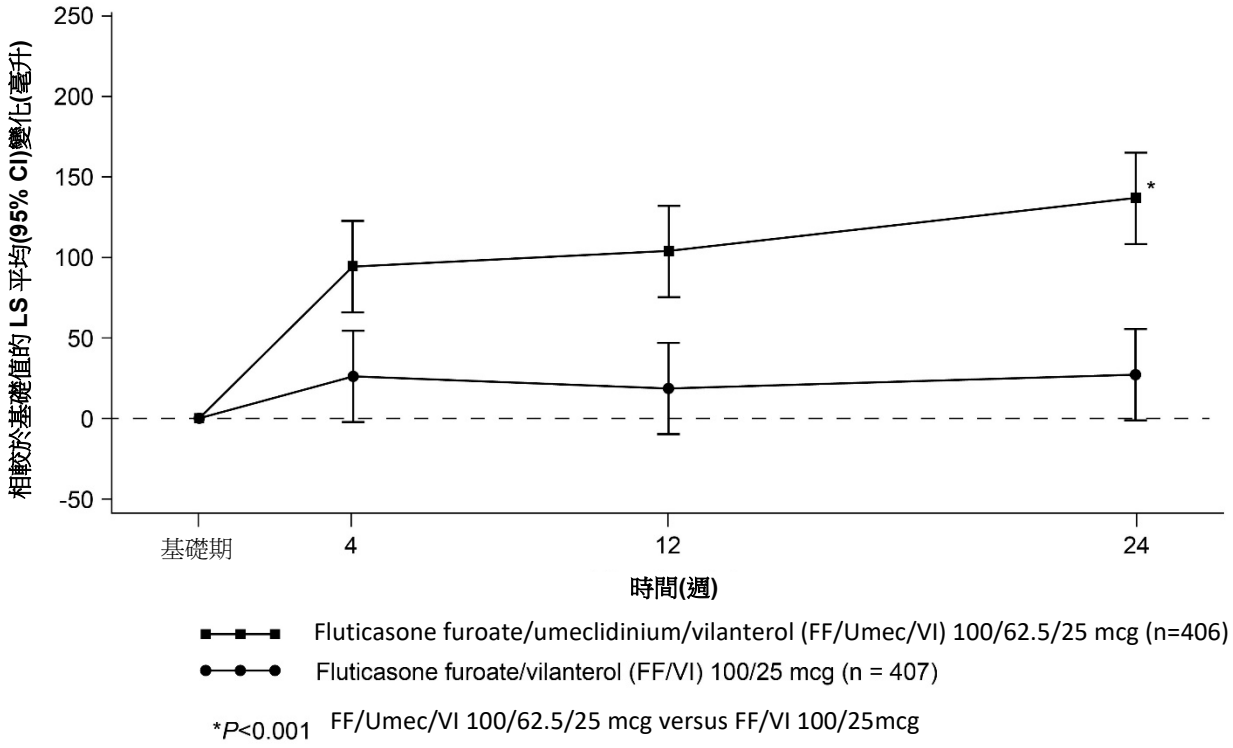
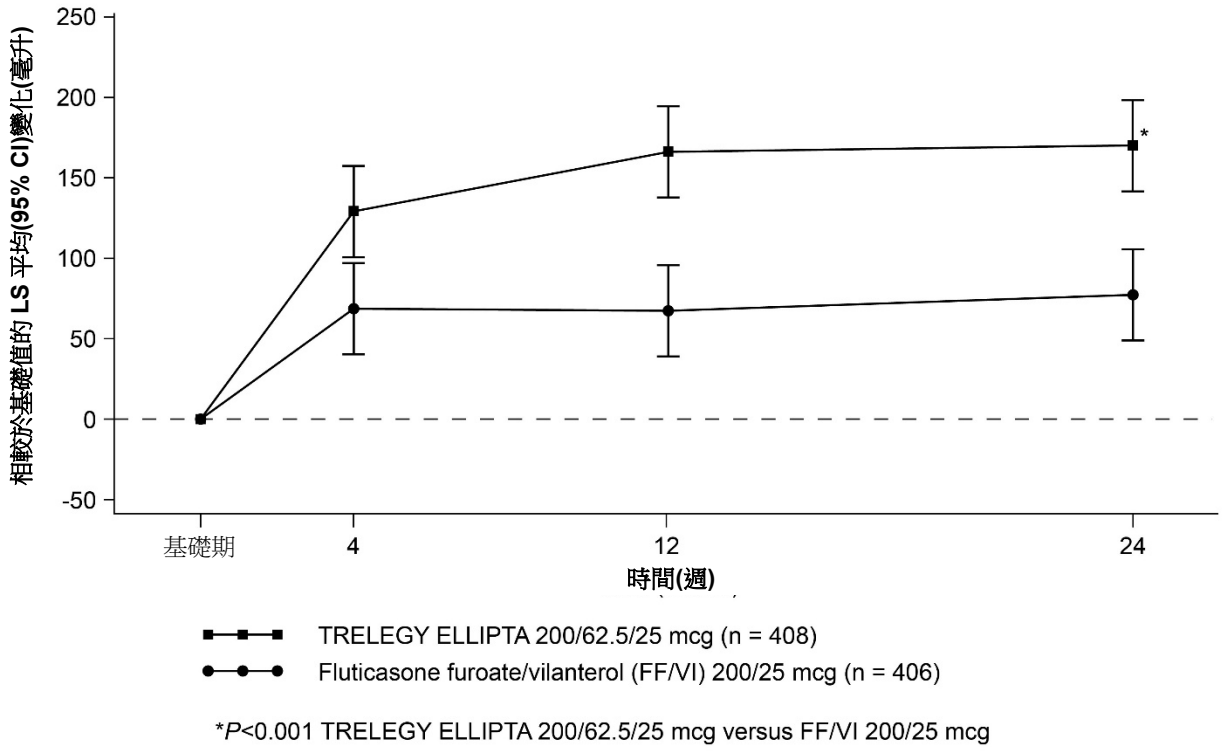


圖 5. 使用 TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg 治療 24 週期間的低谷 FEV_1 (毫升)相較於基值的最小平方平均變化



Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 100/62.5/25 mcg 組的第 24 週低谷 FEV_1 相較於基值的變化和 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 組相比較的差異為 59 毫升(95% CI：15，102)。

在投藥後 3 小時的 FEV_1 相較於基值的變化方面，Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 100/62.5/25 mcg 相較於 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg (111 毫升，95% CI：67，155)及 TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg 相較於 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg (118 毫升，95% CI：74，162)的改善效果都為主要指標提供了佐證。

在另一項使用 fluticasone furoate/vilanterol 進行的試驗中曾評估開始產生作用的時間；開始產生作用(定義為平均 FEV_1 較基值增加 100 毫升)的中位時間約為 15 分鐘。

投藥後 3 小時的 FEV_1、PM FEV_1 和低谷 FEV_1 等指標顯示，在 24 小時投藥間期中，和 fluticasone furoate/vilanterol 相比較，TRELEGY ELLIPTA 中的 umeclidinium 可產生額外的氣管擴張劑作用。從第 1 週到第 24 週都可觀察到 TRELEGY ELLIPTA 的支氣管擴張劑作用。

*惡化現象：*在 52 週治療期間曾針對氣喘惡化現象進行評估。氣喘惡化的定義為須使用全身性皮質類固醇(或至少兩倍維持劑量)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的氣喘而住院或送急診室治療。

在一項描述性整合分析中，TRELEGY ELLIPTA (100/62.5/25 與 200/62.5/25 mcg)組的惡化平均年發生率為 0.31 [有 127/814 位(16%)病人通報出現惡化現象]，fluticasone furoate/vilanterol (100/25 與 200/25 mcg)組為 0.31 [有 132/813 位(16%)病人通報出現惡化現象] (發生率降低 2.6%；95% CI：-26.2，24.9)。

在描述性非整合分析中，Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/62.5/25 mcg 組與 TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg 組的惡化平均年發生率分別為 0.41 與 0.23。Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組與 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 組的惡化平均年發生率分別為 0.38 與 0.26。

*健康相關生活品質：*其他的療效評估包括氣喘控制問卷(ACQ)。ACQ-7 包含 5 個關於症狀、FEV_1 和救援支氣管擴張劑之使用方面的問題，並於第 24 週進行評估。ACQ-7 (7 項目)療效反應者的定義為評分降低≥0.5。

在一項描述性整合分析中，第 24 週時，TRELEGY ELLIPTA (100/62.5/25 與 200/62.5/25 mcg)組的 ACQ-7 療效反應者比率為 63%，fluticasone furoate/vilanterol (100/25 and 200/25 mcg)組則為 55%，較有利於 TRELEGY ELLIPTA (OR：1.43；95% CI：1.16，1.76)。

在一項非整合性描述性分析中，第 24 週時，Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/62.5/25 mcg 組的 ACQ-7 療效反應者比率為 62%，fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組則為 52% (OR：1.59；95% CI：1.18，2.13)。在第 24 週時，TRELEGY ELLIPTA 200/62.5/25 mcg 組的 ACQ-7 療效反應者比率為 64%，fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 組則為 58% (OR：1.28；95% CI：0.95，1.72)，較有利於 TRELEGY ELLIPTA。

在整合性與非整合性分析中，第 24 週時的 ACQ-5 (包含 5 個源自 ACQ-7 的症狀相關問題)療效反應者比率都和 ACQ-7 的結果類似。

16 包裝規格/貯存與操作

TRELEGY ELLIPTA 是一個由淺灰色及米色構成的拋棄式塑膠製吸入器，吸入器中裝有 2 條鋁箔製送藥帶，每條送藥帶上有 30 個貯藥囊。

其中一條送藥帶裝有 fluticasone furoate (每個貯藥囊含 200 mcg)，另一條送藥帶則裝有 umeclidinium 與 vilanterol 的混和物(每個貯藥囊各含 62.5 與 25 mcg)。

1 劑藥物係由每條送藥帶各 1 個貯藥囊所構成。此吸入器係和一包乾燥劑一起裝在一個附有剝開式封蓋的防潮鋁箔藥盒中，包裝規格如下：

TRELEGY ELLIPTA 184/55/22 mcg　　30 劑(60 個貯藥囊)

請勿存放於超過 30°C 的環境。如果是存放於冰箱中，使用前應放置至少 1 小時，使吸入器恢復至室溫。請存放於避免直接受熱或日照的乾燥處所。請避免讓兒童取得。

TRELEGY ELLIPTA 應存放於未開封的防潮鋁箔藥盒中，直到準備開始使用前才可將其自藥盒中取出。鋁箔藥盒開封 1 個月後或計數器的讀數為「0」時(所有貯藥囊都使用完畢

後) (視何者先發生而定)，即應將 TRELEGY ELLIPTA 丟棄。本吸入器不可重複使用。切勿試圖將吸入器拆開。

17 病人諮詢須知

應囑咐病人詳閱核准仿單(含使用及操作說明)。

嚴重氣喘相關事件

應告知病人，單獨使用LABA會升高發生氣喘相關住院或氣喘相關死亡的風險。現有的資料顯示，將ICS與LABA合併使用時(例如使用TRELEGY ELLIPTA)，發生這些事件的風險並不會明顯升高。*[參見警語和注意事項(5.1)]*

並非供急性症狀使用

應告知病人，TRELEGY ELLIPTA 並非供緩解氣喘的急性症狀使用，因此不可為此目的而使用額外的劑量。應建議病人使用吸入性短效型β_2作用劑來治療急性症狀，如albuterol。應提供這類藥物給病人，並指導他們如何使用。

應指示病人，如果他們出現下列任一現象，應立即就醫：

- 吸入性短效型β_2作用劑的效果減弱
- 須要較平常更頻繁地使用吸入性短效型β_2作用劑
- 醫師指出肺功能有明顯降低的現象

應囑咐病人不可在沒有醫師指導的情況下停止使用 TRELEGY ELLIPTA 治療，因為症狀在停藥後可能會復發。*[參見警語和注意事項(5.2)]*

切勿使用額外的長效型β_2作用劑

應囑咐病人不要使用其他用於治療氣喘的 LABA 類藥物。*[參見警語和注意事項(5.3)]*

口咽念珠菌病

應告知病人，有些病人曾在口腔及咽部發生白色念珠菌(*Candida albicans*)局部感染。如果發生口咽念珠菌病，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 TRELEGY ELLIPTA 治療，但有時可能須在嚴密監督的情況下暫時中斷使用 TRELEGY ELLIPTA。應囑咐病人在吸入藥物之後用水漱口，且不可吞下，藉以幫助降低發生鵝口瘡的風險。*[參見警語和注意事項(5.4)]*

肺炎

應囑咐病人，如果出現肺炎的症狀，應和他們的健康照護人員連絡。*[參見警語和注意事項(5.5)]*

免疫抑制與感染風險

應告誡正在使用免疫抑制劑量之皮質類固醇治療的病人，要避免曝露於水痘或麻疹的感染環境，如果已經曝露於這些環境，應立即向他們的醫師諮詢，不要延遲。應告知病人，既

有的結核病、黴菌、細菌、病毒或寄生蟲感染、或眼部單純皰疹可能會出現惡化的現象。*[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

應告知病人，TRELEGY ELLIPTA 可能會引發腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制等全身性皮質類固醇作用。此外，也應告知病人，曾有在從全身性皮質類固醇轉換治療期間及轉換之後因腎上腺功能不全而死亡的病例。病人要轉換成 TRELEGY ELLIPTA 時，應緩慢逐步減少全身性皮質類固醇的用量。*[參見警語和注意事項(5.8)]*

反常性支氣管痙攣(Paradoxical Bronchospasm)

和其他的吸入性藥物一樣，TRELEGY ELLIPTA 可能會引發反常性支氣管痙攣。如果發生反常性支氣管痙攣，應指示病人立即停用 TRELEGY ELLIPTA，並和他們的健康照護人員連絡。*[參見警語和注意事項(5.10)]*

過敏反應，包括全身性過敏(Anaphylaxis)

應告知病人，投予 TRELEGY ELLIPTA 之後可能會發生過敏反應(如全身性過敏、血管性水腫、皮疹、蕁麻疹)。應指示病人，如果發生這類反應，應停用 TRELEGY 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全身性過敏反應的報告；因此，有嚴重乳蛋白過敏問題的病人不可使用 TRELEGY ELLIPTA。*[參見警語和注意事項(5.11)]*

骨質密度降低

應告知發生 BMD 降低之風險較高的病人，使用皮質類固醇可能會帶來額外的風險。*[參見警語和注意事項(5.13)]*

眼睛影響

應建議病人，長期使用 ICS 可能會升高發生某些眼睛問題(白內障或青光眼)的風險；應考慮定期進行眼睛檢查。

應囑咐病人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、看見光暈或帶有顏色的影像，並伴有結膜充血所造成的紅眼現象及角膜水腫)。應指示病人，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向醫師諮詢。*[參見警語和注意事項(5.14)]*

尿滯留惡化

應囑咐病人注意是否出現尿滯留的徵兆及症狀(如排尿困難、排尿疼痛)。應指示病人，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向醫師諮詢。*[參見警語和注意事項(5.15)]*

使用β作用劑治療的相關風險

應告知病人與使用β_2作用劑相關的不良作用，如心悸、胸痛、心跳快速、顫抖或神經緊張。應指示病人，如果出現這些徵兆和症狀，應立即向健康照護人員諮詢。*[參見警語和注意事項(5.12)]*

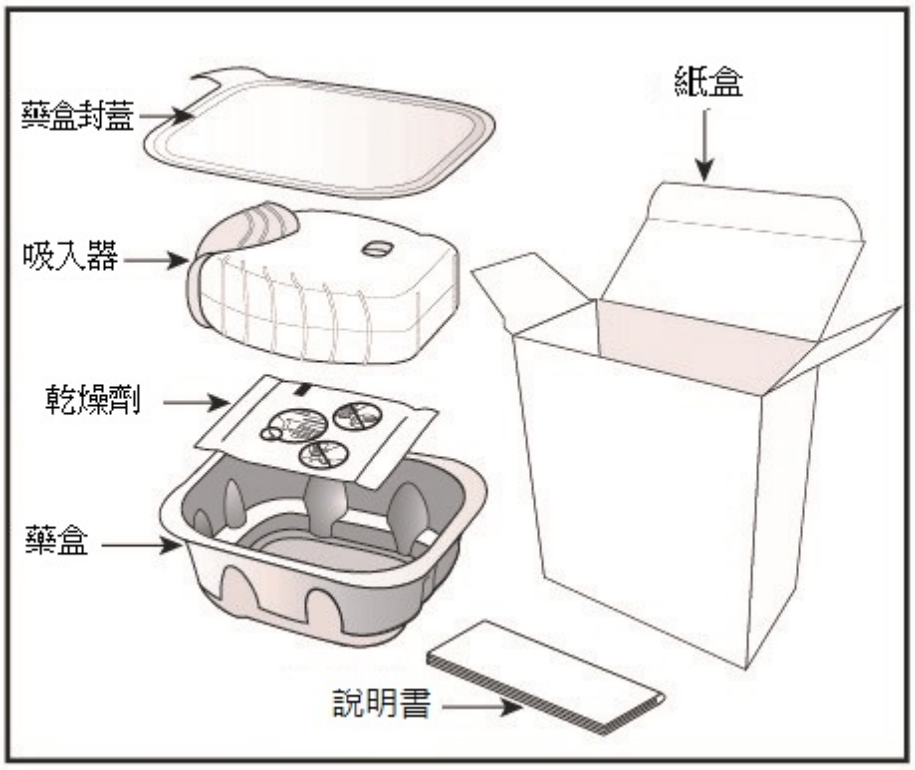
【使用及操作說明】

僅供經口吸入使用。

<u>在您開始使用之前，請詳閱以下說明：</u>

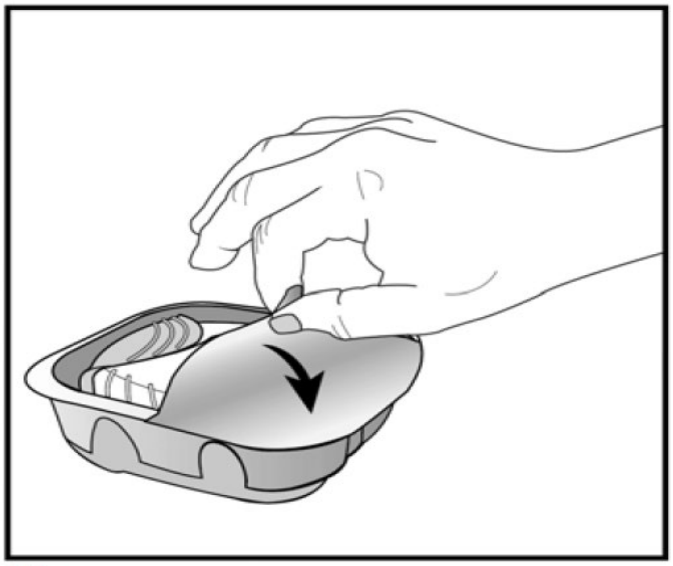
- 如果您將吸口蓋打開再關上，但又未吸入藥物，您會浪費掉該劑藥物。
- 該劑浪費掉的藥物會被密封在吸入器內部，但沒辦法再供使用。
- 不可能會意外地一次吸入兩倍或過多的藥物劑量。

<u>您的肺樂喜易利達乾粉吸入器</u>

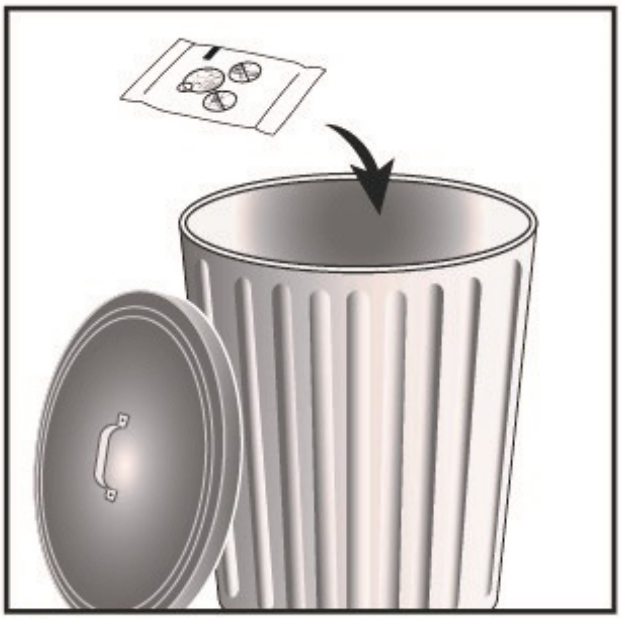


<u>如何使用您的吸入器</u>

- 肺樂喜易利達係盛裝在一個藥盒中。
- 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

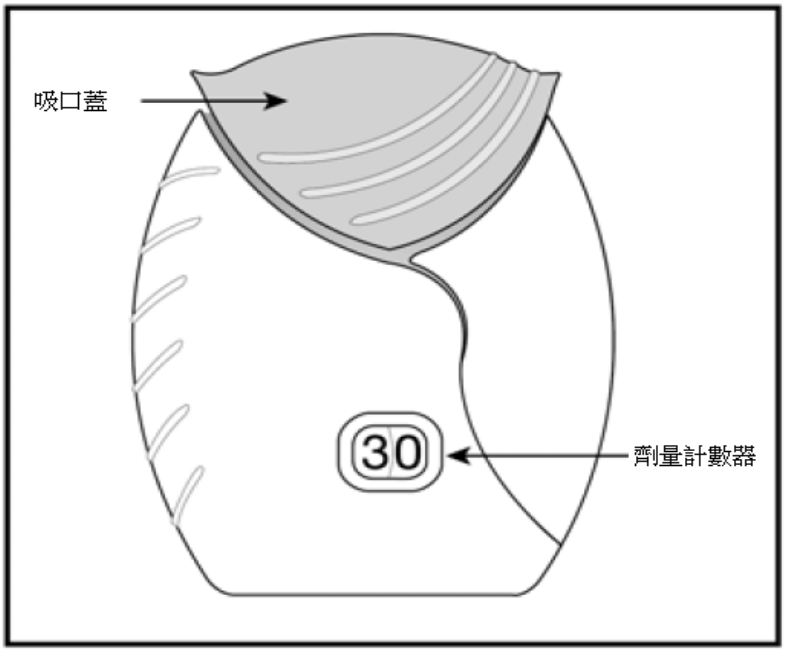
<u>重要資訊：</u>

- 您的吸入器含有 30 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。

<u>檢查劑量計數器。參見圖 三。</u>

- 在尚未開始使用吸入器之前，劑量計數器會顯示 30 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**。



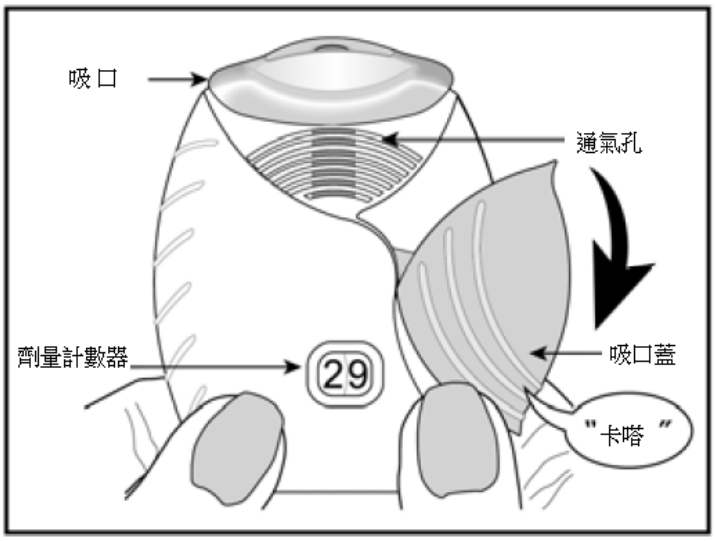
圖三

<u>準備您的吸入器：</u>

待您準備好要使用您的藥物時，再打開吸口蓋。

<u>步驟一：打開吸入器的吸口蓋。參見圖四。</u>

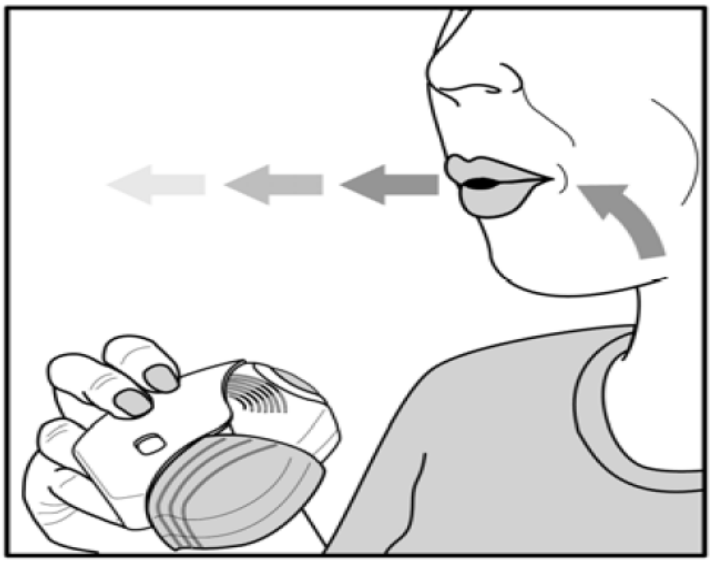
- 將吸口蓋向下滑到底並暴露吸口。您應該會聽到「卡嗒」聲。劑量計數器會遞減 1。您不需要振搖此類型的吸入器。您的吸入器現在已經準備好可供吸入使用。
- 在您聽到「卡嗒」聲時，如果劑量計數器的數字並未遞減，吸入器將不會送出藥物。如果發生此類情況，請聯絡您的藥師或處方醫師。



圖四

步驟二：呼氣。參見圖五。

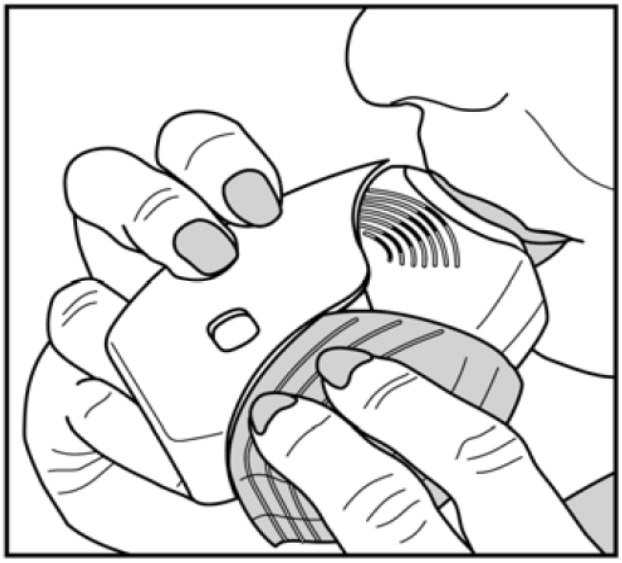
- 握住吸入器，但不要靠近您的口部，然後盡量呼氣。切勿將氣吹入吸口。



圖五

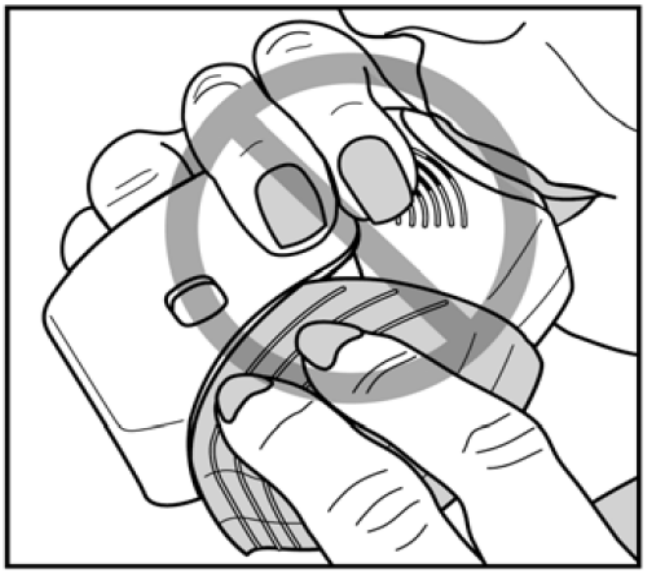
步驟三：吸入您的藥物。參見圖六。

- 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。**



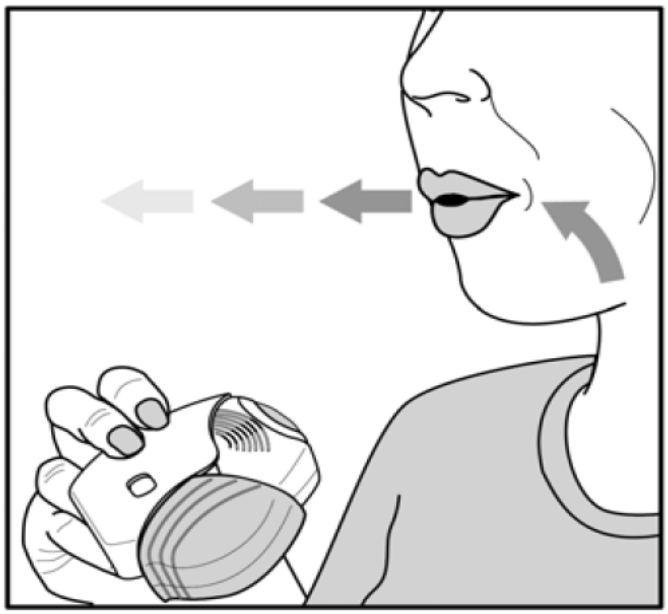
圖七

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

圖八

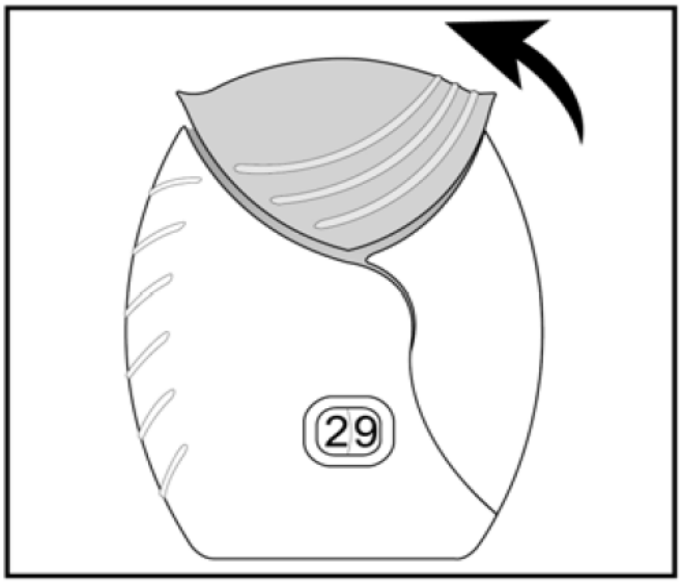
步驟四：慢慢輕輕地呼氣。參見圖九。

- 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

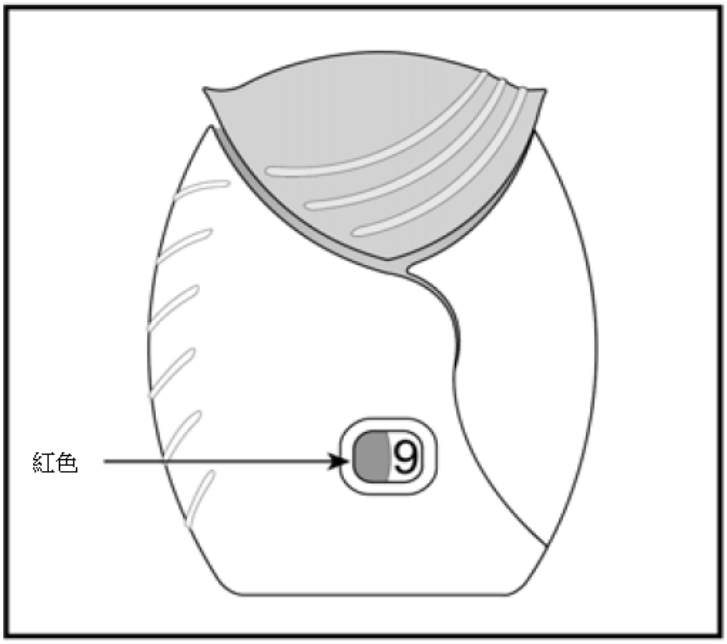
步驟六：漱洗口腔。參見圖十一。

- 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：TW01 (USPI 09/2020)
版本日期： 2020 年 10 月

製造廠：Glaxo Operations UK Limited
廠　址：Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom
二級包裝廠：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：台北市中正區忠孝西路一段六十六號二十三樓

TRELEGY ELLIPTA 為與 Innoviva 公司合作開發的產品。
Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies
©2022 GSK group of companies or its licensor