

使肺泰 50 優氟吸入劑 Seretide 50 Evohaler

本藥須由醫師處方使用
衛署藥輸字第 023480 號

定性與定量組成

使肺泰優氟吸入劑每次噴出 salmeterol xinafoate(相當於 salmeterol 25 mcg)和 fluticasone propionate 50 mcg。

劑型

噴霧性吸入劑。

臨床特性

【適應症】

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

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皮質類固醇組合療法之患有氣喘的兒童與成人。

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之有效維持劑量的患者。
正在接受吸入型皮質類固醇療法，而仍有症狀之患者。

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患者。

【劑量與用法】

本藥須由醫師處方使用。

SERETIDE Evohaler 僅供口腔吸入使用。

患者必須明白，即使沒有症狀，仍須常規使用 *SERETIDE* Evohaler，才能得到最佳臨床效益。

患者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。

必須根據患者的疾病嚴重度，給予含有最適當 fluticasone propionate 劑量的 *SERETIDE*。

建議劑量：

成人及十二歲以上之青少年：

每日兩次，每次吸二單位劑量(25 mcg salmeterol 及 50 mcg fluticasone propionate)。

四歲以上之兒童：

每日兩次，每次吸二下(25 mcg salmeterol 及 50 mcg fluticasone propionate)。

目前還沒有四歲以下幼兒使用 *SERETIDE* 的資料。

特殊患者群：

老年患者，以及肝功能或腎功能不全之患者，使用 *SERETIDE* 時不需要調整劑量。

【禁忌症】

SERETIDE 禁止使用於對本劑任何一種成分有過敏史之患者。

【警語及注意事項】

可逆性呼吸道阻塞疾病(氣喘)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 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。

若需增加短效性支氣管擴張劑的使用，以緩解氣喘症狀，表示症狀的控制惡化並應接受醫師檢查。

氣喘控制突然或逐漸惡化可能會有生命危險，這種患者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，則患者亦應接受醫師的詳細檢查。

不可驟然停止氣喘患者之 *SERETIDE* 治療，因其可能導致症狀的惡化，並應在醫師監控下減少劑量。對 COPD 患者，應在醫師監控下中止治療，停止治療可能與症狀的代償不全有關。

研究顯示慢性阻塞性肺部疾病(COPD)患者接受 *SERETIDE* 的治療後，會增加肺炎的發生(見不良反應)。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)患者保持警戒。

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*。

心血管的影響方面，擬交感神經作用藥，尤其在超過治療劑量時，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患者時

須謹慎。

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* 使用在低血鉀患者時須謹慎。

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、類庫欣氏症表徵、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，對於氣喘患者，調整吸入性類固醇的劑量成為維持有效控制之最低劑量是非常重要的。

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)。

在緊急狀況和可能會產生壓力的特定狀態下，須牢記腎上腺反應不全的可能性，並考慮合適的類固醇治療(見過量)。

建議以吸入性類固醇作長期治療之兒童應定期監測其身高。

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* 給有糖尿病病史的患者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** 的患者，臨床上曾有顯著的藥物交互作用，導致全身性類固醇作用產生，包括庫欣氏症候群和腎上腺抑制。因此，應避免合併使用 **fluticasone propionate** 及 **ritonavir**，除非其對病患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**、對患者進行評估、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、肝經由肝臟細胞色質 P450 3A4 強烈的首度代謝與高全身性清除，使吸入劑量後所達到的血中濃度低。因此，與 **fluticasone propionate** 有關之臨床上有意義的藥物交互作用不常發生。

在健康個體所做的藥物交互作用研究，顯示出併用 **ritonavir** (強效的肝臟細胞色質 P450 3A4 抑制劑) 會使 **fluticasone propionate** 的血中濃度大量增加，導致血中皮質醇濃度明顯的下降。上市後的使用期間，對於同時使用鼻內或吸入性 **fluticasone propionate** 及 **ritonavir** 的患者，臨床上曾有顯著的藥物交互作用，導致全身性類固醇作用產生，包括庫欣氏症候群和腎上腺抑制。因此，應避免同時服用 **fluticasone propionate** 和 **ritonavir**，除非對病人潛在的好處勝過於全身性類固醇副作用造成的風險。

研究顯示，併用其他的肝臟細胞色質 P450 3A4 抑制劑，會增加 **fluticasone propionate** 的全身性分布，但此增加是可被忽略的(與 **erythromycin**)和少量的(與 **ketoconazole**)，且血中皮質醇濃度並沒有顯著的減少。儘管如此，當與肝臟細胞色質 P450 3A4 抑制劑(例如 **ketoconazole**)併用時仍要特別小心，因為還是有增加 **fluticasone propionate** 全身性分布的可能性。

併用 **ketoconazole** 和 **salmeterol** 會造成血漿 **salmeterol** 曝藥量顯著提高(C_{max} 及 AUC 分別提高 1.4 倍及 15 倍)，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 zinafoate** 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)。

生殖毒性的動物研究均顯示，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，胎兒會出現預期的影響。對於此類藥物的廣泛臨床經驗，在治療的劑量下，並無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。

【駕駛與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未顯示有任何影響。

【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 患者)

罕見：食道念珠菌病(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 過量的預期徵象與症狀為典型的過度 β_2 -腎上腺素刺激，包括震顫、頭痛、心搏過速、收縮壓上升與低血鉀。萬一用藥過量時，首先應對患者施以支持性的治療，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患者。

急性吸入之 fluticasone propionate 劑量若超過建議劑量，則可能會短暫的抑制下視丘-腦下垂體-腎上腺軸線(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis)。這種情況並不需要採取緊急處理，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。在一些情況下包括：外傷、手術、感染或驟然降低吸入性 fluticasone propionate

的使用劑量，有可能會引發急性腎上腺危急。

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(見劑量與用法)。

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治療的患者中，氣喘相關死亡案例有明顯增加的現象(在13,176位使用salmeterol治療的患者中有13個死亡案例，在13,179位使用安慰劑治療的患者中有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 名氣喘患者的研究(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* 治療的患者有 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患者則僅有 59% 達到「良好控制」。

- 以 *SERETIDE* 治療的患者有 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患者則僅有 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% 的患者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* (60% 的吸入型皮質類固醇劑量相較於單獨使用吸入型皮質類固醇)，肺功能、無症狀發作日數百分比獲得改善，並且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以 *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 症狀的患者且證實其對短效型 β_2 -作用劑產生的回復性不限於 10%：經由 6 個月的安慰劑組對照的臨床試驗已顯示規律使用 *SERETIDE* 50/250 mcg 和 *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。亦明顯改善其健康狀態。

具 COPD 症狀的患者且證實其對短效型 β_2 -作用劑產生的回復性低於 10%：

經由 6 個月和 12 個月的安慰劑組對照的臨床試驗已顯示規律使用 *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。亦明顯改善其健康狀態。

SERETIDE 50/500 mcg 可有效地改善目前或過去有抽煙之患者的肺功能、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/Diskus 50/500 mcg，一日兩次、salmeterol Accuhaler/Diskus 50 mcg，一日兩次、FP Accuhaler/Diskus 500 mcg，一日兩次或是安慰劑等療法，評估 COPD 患者在各種原因之死亡數的治療效果。第一秒用力呼氣量 (FEV₁) <60% 的正常預估值 (給予支氣管舒張劑前) 之中重度 COPD 患者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。

	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
危險比 <i>SERETIDE</i> 50/500 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%。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。

病患在治療 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, $p < 0.001$)。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患在安慰劑有 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, $p = 0.248$)。副作用在眼、骨及下視丘－腦下垂體－腎上腺之內分泌軸線 (HPA axis) 的發生率很低，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。在中度氣喘患者中，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)，在明顯至重度氣喘患者中則為 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 -作用劑和吸入型皮質類固醇療法的患者，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 D_2 。

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，可減輕症狀及氣喘的惡化，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 (**C_{max}** 及 **AUC** 分別提高 1.4 倍及 15 倍)。重覆給藥不會累積 **salmeterol**。三位受試者因 **QTc** 波延長及靜脈竇心動過速心悸退出本試驗。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。呼吸道阻塞患者長期 (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 **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%)。可逆性呼吸道阻塞疾病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，因為水溶性和全身性吸收前的代謝極低，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%。與已知之強效 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患者資料(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。

【臨床前安全性資料】

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。

於一系列標準的基因毒性試驗中，分別測試 salmeterol xinafoate 或 fluticasone propionate 的結果，皆未發現有致突變的潛在性。

非 CFC 推進劑，HFA134a，在高揮發濃度下已被證實不具有毒性作用，此高揮發濃度遠超過病人及多數動物物種每天接觸連續兩年的總量。

藥劑學特性

【賦形劑】

HFA 134a

【不相容性】

無。

【有效期限】

有效期限標示於包裝上。

【貯存注意事項】

使用後應將吸口蓋壓緊蓋好。

儲存溫度不可超過 30°C，並應儲存於乾燥處。

避免受凍及直接日曬。

如同大部分裝於加壓容器內的吸入性藥品，容器在低溫時可能會降低治療效果。即使容器明顯是空的，仍應避免重擊、破壞、或燃燒容器

【容器之性質與內容物】

SERETIDE Evohaler 為一含 salmeterol 及 fluticasone propionate 懸浮液的非 CFC 推進劑 HFA134a。懸浮液儲存於含計量閥且密封的鋁合金罐內。金屬罐嵌在含噴霧管和防塵蓋的塑膠啟動器內。金屬罐外附有計數器，可以顯示剩餘劑量。剩餘劑量數可從塑膠啟動器背面的視窗讀取。*SERETIDE* Evohaler 有三種劑量和一種包裝，吸入器可噴 120 次。

【使用及操作說明】

含劑量計數吸入器之操作說明：

測試吸入器：

吸入器在第一次使用前，輕輕擠壓吸口蓋的兩側，移除吸口蓋。充分振搖吸入器，將吸入器置於拇指與食指之間，拇指放在底部，亦即吸口的下方，並且對空氣試噴數下，直到計數視窗顯示“120”以確定它可以使用。在每次按壓噴出之前，都應振搖吸入器。如果吸入器一星期或更久以上未使用時，請移除吸口蓋，充分振搖吸入器，並對空氣試噴兩下。吸入器每噴一次，剩餘劑量數值就會少 1。

在某些情況下如吸入器掉落，可能會促使計數器計數。

使用吸入器：

1. 移除吸口蓋，輕輕擠壓吸口蓋的兩側。
2. 檢查吸入器內外，包含吸口是否有鬆動物。
3. 充分振搖吸入器並確定移除所有鬆動物及確保吸入器內容物已混合均勻。
4. 將吸入器直立置於拇指與食指之間，拇指放在底部，亦即吸口的下方。
5. 盡量呼氣，然後將吸口置於齒間，緊閉雙唇，但不要咬它。
6. 開始經口吸氣之後，立即用食指在吸入器的上方往下壓以釋出 salmeterol 及 fluticasone propionate，同時仍保持穩定且深的吸氣動作。
7. 握住呼吸並將吸入器移開口部，且將食指移開吸入器的上方，繼續握住呼吸，時間愈久愈好，直到感到不舒服為止。
8. 如果需要吸入更多次，則將吸入器繼續保持直立，大約等 30 秒後再重複步驟 3 至步驟 7。
9. 之後，以水漱洗口腔並吐出。
10. 使用後應立即將吸口蓋放回正確位置。當正確放回時會與吸入器完全吻合。若未吻合，稍微轉動吸口蓋然後再試一次，但不要太用力。

注意事項

步驟 5、6 和 7 時，不可過於急躁。在壓按吸入器之前，盡可能以最慢的速度開始吸氣是很重要的。剛開始先在鏡子前面練習幾次，如果看到吸入器上或嘴旁有霧氣時，應從步驟 2 重新開始。

當計數視窗顯“020”時，就應考慮換新的 *SERETIDE Evohaler*。當計數視窗顯示“000”時，就一定要換新，此後任何按壓所噴出的藥量可能無法給予病患完整劑量。不要試著去改變計數器的數值或是將計數器從金屬罐拆下。計數器無法重新設定，且應永久附在金屬罐上。

如果您的醫師給您不同的吸入器使用指示，請小心遵守。如果您有任何問題，務請告知醫師。

小孩：

小孩可能需要協助而大人可能需要幫助他們操作這個吸入劑。鼓勵小孩吐氣並且在小孩

開始吸氣時操作這個吸入劑。一起練習這項技巧。手勁較弱之較大的小孩或人必須以雙手持用此吸入劑。將兩隻食指放在吸入劑的頂部，兩隻拇指放在吸入口的下端。

清潔：

吸入劑必須至少一個禮拜清潔一次。

1. 移開吸口蓋。
2. 不要將金屬罐自塑膠外殼中取出。
3. 以乾布、面紙，或棉布將吸嘴與塑膠外殼之內外擦拭乾淨。
4. 將吸口蓋放回正確位置。當正確放回時會與吸入器完全吻合。若未吻合，稍微轉動吸口蓋然後再試一次，但不要太用力。

請勿將金屬罐放入水中。

版本編號: GDS35 / IPI19

版本日期: 11 April 2018

製造廠：Glaxo Wellcome, S.A.

廠 址：Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

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

©2019 GSK group of companies or its licensor