

輔舒酮優氟吸入劑 50 微公克/劑量 Flixotide Evohaler 50 mcg

衛署藥輸字第 023755 號

定性與定量組成

輔舒酮優氟吸入劑 50 微公克/劑量為壓按式定量吸入劑，每次可噴出 50 mcg 之 fluticasone propionate，使之進入特殊設計的啟動器吸口內。

劑型

壓按式定量噴霧劑。

每瓶 *FLIXOTIDE* 50 Evohaler 可噴 120 次。

臨床特性

【作用】

FLIXOTIDE 對肺部具顯著之抗發炎作用。

於先前以支氣管擴張劑或其他預防性藥物治療的患者，可減輕其氣喘之症狀及惡化。

重症氣喘需要經常性醫療評估，因可能發生死亡。具持續症狀頻頻惡化且呼吸容量有限的重症氣喘患者，其 PEF 值小於 60%，差異性大於 30%，通常在使用支氣管擴張劑後無法完全恢復正常。這些患者需要高劑量的吸入性(見劑量與用法)或口服皮質類固醇治療。症狀驟然變差則須增加皮質類固醇劑量並在緊急醫療監護下給藥。

【適應症】

用於預防性治療成人及兒童氣喘。

【說明】

● 成人

輕度氣喘 (PEF 值大於 80%，差異性小於 20%)：

須較常使用間歇性支氣管擴張劑治療氣喘症狀的患者。

中度氣喘 (PEF 值 60-80%，差異性小於 20-30%)：

須經常性氣喘藥物治療者或者以現有的預防性治療或只以支氣管擴張劑治療呈不穩定或惡化傾向的患者。

重症氣喘 (PEF 值小於 60%，差異性大於 30%)：

嚴重慢性氣喘者。許多依賴全身性皮質類固醇以適當控制症狀的患者，使用吸入性 *FLIXOTIDE* 可明顯減少或中止口服皮質類固醇的需求。

● 兒童

任何需要預防性氣喘藥物治療的兒童，包括仍無法以現有預防性藥物控制的患者。

【劑量與用法】

本藥須由醫師處方使用。

本藥只由經口吸入途徑給藥。應告知患者本藥在治療上的預防性質，即使無症狀時也應按時使用。一般約 4 至 7 天內可產生治療效果，雖然先前未曾使用吸入性類固醇的患者在 24 小時後即可呈現一些改善。

本藥的用量宜依照個人反應來調整。

醫療上必須留意患者是否察覺以短效型支氣管擴張劑治療的效果變差或他們較平常需要更多的吸入劑，此應立即就醫。

一般建議每個劑量，至少應以二次吸入給予。

● 成人和 16 歲以上的兒童

100 至 1000 mcg，一天二次。應依患者疾病的嚴重程度適當給予吸入性 *FLIXOTIDE* 的起始劑量。

輕度氣喘：100 mcg 至 250 mcg，一天二次。

中度氣喘：250 mcg 至 500 mcg，一天二次。

重症氣喘：500 mcg 至 1000 mcg，一天二次。

劑量得依個人反應作適當調整直到能加以控制或降低至最小有效劑量為止。

另一個方式，*fluticasone propionate* 的起始劑量可定量在 *beclomethasone dipropionate* 日劑量的一半或相當的定量吸入劑之給藥劑量。

● 大於 4 歲的兒童

50 mcg 至 200 mcg，一天二次。應依兒童疾病的嚴重程度適當給予吸入性 *fluticasone propionate* 的起始劑量。可為 50 mcg 或 100 mcg，一天二次。

劑量得依個人反應作適當調整直到能加以控制或降低至最小有效劑量為止。

● 1 歲以上至四歲的兒童

50 mcg 至 100 mcg，一天二次。

任何須接受預防性藥物治療的兒童，包括接受現有之預防性藥物治療仍未能達到控制效果的患者。

針對 1 至 4 歲之兒童所進行的臨床試驗顯示，使用 100 mcg 一天二次的劑量可達到理想的氣喘症狀控制效果。

不過，對兒童使用吸入性 *fluticasone propionate* 時，應先視其疾病嚴重程度投予適當的起始劑量，此起始劑量可為 50 mcg 或 100 mcg，一天二次。

一旦氣喘症狀獲得控制之後，應將 *fluticasone propionate* 的劑量降低至可維持氣喘症狀控制效果的最低劑量。

對 8 歲以下的兒童，強烈建議使用輔助氣艙裝置來投予輔舒酮優氟吸入劑 50 微公克/劑量。

對較年幼的兒童，吸入性 fluticasone propionate 在頻發性與持續性氣喘症狀的控制方面可提供明顯的效益。

- **特殊患者群**

對老年患者或肝、腎功能不全的患者不需調整劑量。

- **【禁忌症】**

對製劑中任何一種成分過敏者。

- **【警語及注意事項】**

如果須以增加短效型吸入性 β_2 -促效劑的使用來控制症狀，即表示對於氣喘的控制惡化。此時應重新評估患者的治療計劃。

急劇及漸進的氣喘控制惡化是有潛在生命威脅的，應考慮增加皮質類固醇的劑量。具危險性的患者宜每天進行呼氣流量(peak flow)的監測。

使用任何吸入式皮質類固醇可能會造成全身性效應，特別是在長時間高劑量處方下；但這些效應與口服性皮質類固醇相比較不容易發生(見過量)。可能發生的全身效應包括庫欣氏症(Cushing's syndrome)、類庫欣氏症表徵、腎上腺抑制、兒童與青少年生長遲緩、骨骼礦物質密度降低，白內障、青光眼或其他罕見疾病，例如中心性漿液性脈絡膜視網膜病變 (CSCR)。因此務必將吸入式皮質類固醇的劑量調至維持有效控制的最低劑量(見不良反應)。

使用全身性與局部性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局部性皮質類固醇製劑後發生 CSCR。

建議定期監測長期接受吸入式皮質類固醇治療的兒童身高。

由於可能發生腎上腺反應不全的情況，當患者由口服類固醇療法轉換成吸入式 *FLIXOTIDE* 療法時應特別小心，並需要定期監測腎上腺皮質功能。

依從吸入式 *FLIXOTIDE* 的說明，患者應逐漸停止系統療法之用藥，並鼓勵患者攜帶類固醇警告卡以因應在出現問題時可能需要的額外治療。

在緊急狀況(包含開刀)與可能會產生壓力的特定狀態下可能會有腎上腺反應不全的可能性，尤其是長期使用高劑量的病患。須考慮在某些適當的臨床情況下使用額外的皮質類固醇作為治療(見過量)。

如同先前以全身性給藥控制時，以吸入式療法取代全身性類固醇療法同樣地會造成過敏反應復發，例如先前以全身性藥物治療的過敏性鼻炎或濕疹。

FLIXOTIDE 之治療不可突然中止。

極少數報告指出吸入式 *FLIXOTIDE* 會降低血糖含量(見不良反應)，在開立本處方給具有糖尿病病史的受試者時應考慮到這點。

與所有吸入性皮質類固醇藥物一樣，應特別注意活動性或潛伏性肺結核患者。

對於市面上的藥物，已有報告指出接受 **fluticasone propionate** 與 **ritonavir** 治療的患者在臨床上出現顯著的藥物交互作用，導致全身性皮質類固醇效應，包括庫欣氏症及腎上腺抑制。因此須避免併用 **fluticasone propionate** 與 **ritonavir** 這二種藥物，除非它們對患者的潛在利益比全身性皮質類固醇的副作用風險來得重要(見藥物交互作用)。

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 **FLIXOTIDE Evohaler** 對患者進行評估、並視需要施以替代性治療 (見不良反應)。

應檢視患者使用吸入劑的技巧，以確使其藥物的噴出與吸氣同時動作，而將藥物的傳送肺部達到最佳狀況。

【藥物交互作用】

在正常情況下，使用吸入式給藥後一般只達到 **fluticasone propionate** 的低血漿濃度，這是由於在腸胃與肝臟中快速首渡代謝率與高全身清除率受到細胞色素 **P450 3A4** 的調節。因此，臨床上由 **fluticasone propionate** 調節的顯著性藥物交互作用是較少發生的。

在健康受試者的藥物交互作用試驗中顯示出 **ritonavir**(一種極強效的細胞色素 **P450 3A4** 抑制劑)可以大幅增加 **fluticasone propionate** 的血漿濃度，導致血清皮質醇濃度顯著降低。針對市面上的藥物，已有報告指出接受鼻內用或吸入式的 **fluticasone propionate** 與 **ritonavir** 治療的受試者在臨床上出現顯著的藥物交互作用，導致全身皮質類固醇效應，包括庫欣氏症以及腎上腺抑制。因此須避免併用 **fluticasone propionate** 與 **ritonavir** 這二種藥物，除非它們對受試者的潛在利益比全身性皮質類固醇的副作用風險來得重要。

研究顯示，其它細胞色素 **P450 3A4** 抑制劑會造成可忽略的(erythromycin)及微小的(ketoconazole) **fluticasone propionate** 系統暴露量上升，而不會造成血清皮質醇濃度顯著降低。然而，建議當併用強效的細胞色素 **P450 3A4** 抑制劑(例如 ketoconazole)時需特別謹慎，該藥物能有效增加 **fluticasone propionate** 的系統暴露量。

【懷孕與授乳】

生育力

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

懷孕

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嬰兒的危險時，才可在懷孕期間投予 **FLIXOTIDE**。

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)。

在動物的生殖試驗中，當全身性給予超過吸入建議治療劑量時，僅顯現糖皮質類固醇特有的作用。

授乳

Fluticasone propionate 是否會分泌於人類乳汁中尚未被研究。當皮下注射於授乳中之實驗用大鼠後可測得其血中濃度，即有 **fluticasone propionate** 會分泌於乳汁中的證據。然而患者吸入建議劑量的 **fluticasone propionate** 後，其血中濃度似乎很低。

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。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

FLIXOTIDE 不易產生任何影響。

【不良反應】

不良反應按系統器官類別及頻率列於下。頻率之定義為：極常見(≥1/10)，常見(≥1/100 且 <1/10)，不常見(≥1/1000 且 <1/100)，罕見(≥1/10,000 且 <1/1000)及極罕見(<1/10,000)包括獨立報告。極常見、常見及不常見通常來自臨床試驗，罕見及極罕見則來自主動回報。

感染及寄生蟲

極常見： 口腔和喉部念珠菌感染

有些患者在口腔和喉部會發生念珠菌感染(鵝口瘡)，使用吸入劑後以水漱口可能對這些患者有所幫助，症狀性念珠菌病則以局部抗黴菌劑治療，而可繼續使用吸入性 **FLIXOTIDE**。

常見： 肺炎(COPD 病患)

罕見： 食道的念珠菌感染

免疫系統疾患

曾顯示有下列過敏性反應的報告。

不常見： 皮膚過敏反應

極罕見： 血管性水腫(主要為臉部及口咽部水腫)、呼吸道徵狀(呼吸困難及/或支氣管痙攣)、及過敏性反應。

內分泌疾患

可能的全身性效應包括(見警語及注意事項)

極罕見： 庫欣氏症(Cushing's syndrome)、類庫欣氏症表徵、腎上腺抑制、生長遲緩、骨骼礦物質密度降低，白內障、及青光眼。

代謝及營養疾患

極罕見： 多糖症

精神疾患

極罕見： 焦慮症、睡眠障礙及行為改變，包括過動及易怒(主要發生於兒童)。

呼吸道、胸腔與縱膈疾患

常見： 嘎聲

某些患者可能造成嘎聲(**hoarseness**)，在吸入後立即以水漱口可能有些幫助。

極罕見： 不正常的支氣管痙攣(**paradoxical bronchospasm**) (見警語及注意事項)

皮膚及皮下組織疾患

常見： 挫傷

【過量】

急性吸入超過建議劑量的藥物可能導致視丘-垂體-腎上腺軸的暫時性抑制。此時通常不需急救處理，正常的腎上腺功能會在幾天後回復。

若長時間持續使用高於許可範圍的劑量，可能會發生顯著的腎上腺皮質抑制情況。極少數報告指出兒童長期(數個月或數年)暴露在高於許可劑量(一般為每天**1000** 微克及高於 **1000** 微克)下會發生急性腎上腺危險；觀察到的徵症包括低血糖症和知覺減弱的後遺症和/或抽搐。可能引起急性腎上腺危險發生的情況包括受到外傷、外科手術、感染或是任何方式的劑量迅速調降。

應密集治療接受高於許可劑量的患者應接受密集的監測並逐漸降低使用劑量。

藥理學特性

【藥效學】

以吸入方式給予建議劑量之 *FLIXOTIDE* 於肺部具強力糖皮質類固醇之抗發炎作用，以減輕氣喘之症狀及惡化，而無皮質類固醇全身性給藥所觀察到的副作用。

【藥物動力學】

吸收

從吸入式與靜脈內 fluticasone propionate 藥物動力學數據的組內與組間試驗比較中，可以估計 fluticasone propionate 提供每一個可使用的吸入器之絕對生體可用率。在健康的成人受試者中，估計 fluticasone propionate Accuhaler/Diskus，fluticasone propionate Diskhaler 和 fluticasone propionate Evohaler 的絕對生體可用率，分別為 7.8%，9.0%和 10.9%。已觀察到患有氣喘或 COPD 的受試者對於吸入式 fluticasone propionate 有較低程度的系統暴露量。全身性的吸收效應主要是透過肺的作用，一開始很快速接下來則會延長。剩餘的吸入式劑量可能經吞入進入體內，但由於低水溶性與體循環前代謝的因素，所以此藥劑對系統暴露量的貢獻極小，導致口服的生體可用率低於 1%。系統暴露量隨著吸入劑量的增多呈現線性增加的趨勢。

分佈

Fluticasone propionate 在穩定狀態下分佈的容積很大(大約 300 公升)。與血漿蛋白質的結合率相當高(91%)。

代謝

在全身循環中可以非常迅速地清除 Fluticasone propionate，主要是利用細胞色素

P450 酵素 CYP3A4 將之代謝成不活化的羧酸代謝物。當併用已知的 CYP3A4 抑制劑時須特別謹慎，CYP3A4 抑制劑可有效增加對 fluticasone propionate 的系統暴露量。

排除

Fluticasone propionate 的分佈可以由高血漿清除率(1150 毫升/分鐘)與約 8 小時的最終半衰期來描繪。Fluticasone propionate 的腎臟清除率小於 0.2%時是可以忽略的，小於 5%是 Fluticasone propionate 的代謝物。

【臨床試驗】

1-4 歲的兒童

有 462 位 1 至 4 歲並有氣喘症狀的兒童被收錄進入兩項重要的安全性與療效研究，其中有 310 位在 12 週治療期間接受吸入性 fluticasone propionate (FP)的治療。這兩項研究皆採用含有 CFC 的配方，並且都是雙盲、平行分組的安慰劑對照研究。患者皆透過定量吸入器加 Babyhaler™輔助氣艙及面罩的方式投予藥物。

曾接受至少一日之治療的患者即被納入評估。

其中一項研究(n=233)顯示，就調整基礎值後無咳嗽症狀天數比例的改變(差異的中位數為 13.2%，[95% CI：3.3%，21.4%])與無喘鳴症狀天數比例的改變(差異的中位數為 6.0%，[95% CI：1.3%，13.3%])等主要療效變量而言，FP 100 mcg bd 之劑量(n=76)的表現在統計學上都顯著優於安慰劑(n=80)。FP 50 mcg bd 之劑量(n=77)與安慰劑相比較的差異幾乎達顯著：無咳嗽症狀天數比例改變差異的中位數為 8.3%，[95% CI：-0.6%，17.5%]，無喘鳴症狀天數比例改變差異的中位數為 5.5%，[95% CI：0.0%，11.7%]。

在第二項研究中(n=211)，經過 12 週的治療後，無咳嗽症狀或無喘鳴症狀天數比例的改變，無論 FP 100 mcg 每日兩次或 FP 250 mcg 每日兩次與安慰劑間皆無顯著差異。

利用這兩項試驗之數據所進行的 FP 100 mcg 每日兩次治療組子群分析發現，在有慢性持續性症狀的患者中有顯著優於安慰劑的效益，但在有偶發性症狀的患者中則未具有效益。在有慢性持續性症狀的患者中，就無咳嗽症狀的天數的比例而言，與安慰劑相比較的差異的中位數為 11.4% [95% CI：2.0%，21.1%]，無喘鳴症狀天數比例差異的中位數則為 8.5% [95% CI：2.0%，16.9%]。

目前尚未進行過對 1-4 歲之兒童使用不含 CFC 之配方的研究。不過，這兩種配方的相等性已在較大兒童中獲得證實，因此，一般並不認為這兩種配方在較低年齡群中會出現明顯的差異。

慢性阻塞性肺部疾病(COPD)

不論患者的年齡、性別、肺基礎功能、抽菸狀態或過敏狀態為何，都有顯著的 COPD 症狀減緩和肺功能改善。也因此能顯著的改善生活品質。

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。

【臨床前安全性資料】

毒性反應僅顯現強效皮質類固醇之典型作用而且只在超過治療劑量非常多的情況下才會產生。於多劑量毒性試驗、生殖試驗或致畸試驗均無明顯的毒性反應。Fluticasone propionate 於生體外及生體內均不具致突變性，在齧齒類動物亦無致癌之可能性。動物試驗證明其既無刺激性亦無致敏性。

HFA134a 是一種非 CFC 的推進劑，在廣泛的動物物種中每天暴露長達二年後，被證實在遠超過於患者可能體驗到的高蒸氣濃度下仍不會造成毒性。

藥劑學特性

【賦形劑】

Hydroxyfluoroalkane 134a, 1, 1, 1, 2-tetrafluoroethane (HFA 134a).

【不相容性】

無報告。

【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。

FLIXOTIDE Evohaler 請儲存於 30°C 以下，避免結霜和直接日照。

如同大多數的壓按式吸入性藥物，金屬罐冷卻會降低藥物的療效。

即使是空罐也不可穿刺、打破或灼燒。

【容器之性質與內容物】

120 劑量金屬罐裝，附吸入器。

FLIXOTIDE Evohaler 為一含 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屬罐內。金屬罐嵌在含噴霧管和防塵蓋的塑膠啟動器內。

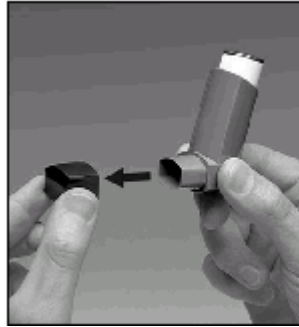
【使用及操作說明】

測試吸入器：

吸入器在第一次使用或超過一個星期未使用之前，輕輕擠壓吸口蓋的兩側，移除吸口蓋。充分振搖吸入器，並且對空氣試噴兩下，以確定它可以使用。

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 fluticasone propionate，同時仍保持穩定且深的吸氣動作。



7. 摒住呼吸並將吸入器移開口部，且將食指移開吸入器的上方，繼續摒住呼吸，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，以清水漱口並吐出。
10. 使用後應將吸口蓋壓緊蓋好。

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。

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。

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. 將吸口蓋裝回去。

請勿將金屬罐放入水中。

版本編號: GDS33/IPI11

版本日期: 18 April 2018

製造廠：Glaxo Wellcome S.A.

廠 址：Avenida 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