

安肺樂易利達 55/22 mcg 乾粉吸入劑

Anoro Ellipta 55/22 mcg inhalation Powder

衛部藥輸字第 026315 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-03-04

1 性狀

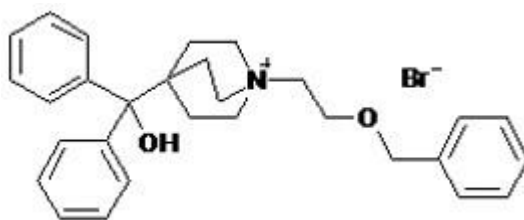
1.1 有效成分及含量

每劑含有62.5 mcg umecldinium和25 mcg vilanterol (62.5/25 mcg) (調配劑量)。
每次吸入單劑umecldinium/vilanterol可提供55 mcg/22 mcg (遞送劑量)的
umecldinium/vilanterol。

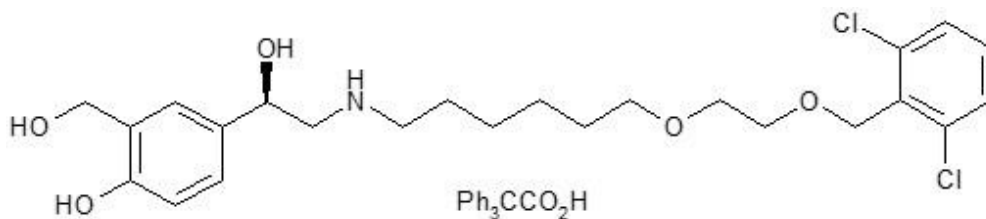
除非另外註明，否則下文中所提及的ANORO ELLIPTA或umecldinium/vilanterol的劑量皆指調配劑量。

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

Umeclidinium bromide的化學名為1-[2-(benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide，其分子量為508.5，分子式為 $C_{29}H_{34}NO_2 \cdot Br$ (四級胺溴化物)。其化學結構如下：

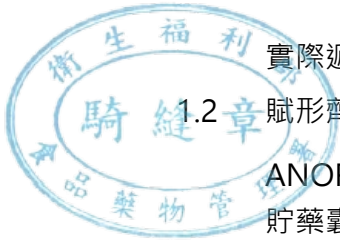


Vilanterol trifenate的化學名為triphenylacetic acid-4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1)，其分子量為774.8，分子式為 $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$ 。其化學結構如下：



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ANORO ELLIPTA可遞送55 mcg (遞送劑量)的umecldinium與22 mcg (遞送劑量)的vilanterol。

在患有阻塞性肺病且肺功能嚴重受損($FEV_1/FVC < 70\%$ 且 $FEV_1 < 30\%$ 預計值，或 $FEV_1 < 50\%$ 預計值加慢性呼吸衰竭的COPD)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66.5升/分鐘(範圍：43.5至81.0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。

1.2 賦形劑

ANORO ELLIPTA為由淺灰色及紅色構成的塑膠製吸入器，吸入器中裝有2條鋁箔製的貯藥囊送藥帶。其中一條送藥帶上的每一個貯藥囊都裝有由微粒化umeclidinium bromide (74.2 mcg，相當於62.5 mcg的umeclidinium)、硬脂酸鎂(75 mcg)及單水乳糖(12.5 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vilanterol trifenate (40 mcg，相當於25 mcg的vilanterol)、硬脂酸鎂(125 mcg)及單水乳糖(12.5 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曝露出來，並可隨時分散進入病人透過吸口吸氣所產生的氣流中。

1.3 劑型

乾粉吸入劑。

1.4 藥品外觀

Umeclidinium bromide是一種白色粉末，本品極微溶於水。

Vilanterol trifenate是一種白色粉末，本品幾不溶於水。

2 適應症

適用於做為慢性阻塞性肺病(COPD)病人的維持治療用藥。

使用限制

ANORO ELLIPTA並不適用於緩解急性支氣管痙攣或治療氣喘。ANORO ELLIPTA用於氣喘病人的安全性與有效性尚未確立。

3 用法及用量

3.1 用法用量

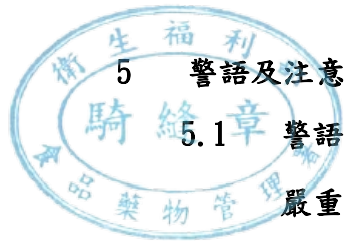
ANORO ELLIPTA用於COPD之維持治療的建議劑量為每日一次經口吸入55 mcg umeclidinium與22 mcg vilanterol(1劑ANORO ELLIPTA 55/22 mcg) (遞送劑量)。

- ANORO ELLIPTA應每天於相同時間投藥。每24小時不可使用ANORO ELLIPTA超過1次。
- 對老年病人、腎功能受損病人或中度肝功能受損病人，都不須調整劑量[參見11 藥物動力學特性]。

4 禁忌

ANORO ELLIPTA禁止：

- 用於有嚴重乳蛋白過敏問題的病人，或已證實對umeclidinium、vilanterol或任何賦形劑過敏的病人[參見5.1 警語/注意事項、1.1 有效成分及含量、1.2 賦形劑]。
- 在未與吸入性類固醇(ICS)併用的情況下對氣喘病人使用長效型 β_2 腎上腺素作用劑(LABA)，包括vilanterol (ANORO ELLIPTA的活性成分之一)，禁用於氣喘病人[參見5.1 警語/注意事項]。ANORO ELLIPTA並不適用於治療氣喘。



5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

嚴重氣喘相關事件—住院、插管、死亡

- ANORO ELLIPTA用於氣喘病人的安全性與有效性尚未確立。ANORO ELLIPTA並不適用於治療氣喘[參見4 禁忌]。
- 使用LABA做為氣喘的單一治療藥物(未併用ICS)會導致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，並未明顯增加嚴重氣喘相關事件(住院、插管、死亡)的風險。

Salmeterol多中心氣喘研究試驗(SMART)

- 一項比較在一般氣喘治療中加入另一種LABA (salmeterol)和加入安慰劑之安全性在美國進行的28週安慰劑對照性試驗顯示，接受salmeterol治療之受試者中的氣喘相關死亡病例有增加的現象(在13,176位使用salmeterol治療的受試者中有13例，在13,179位使用安慰劑治療的受試者中有3例；相對風險：4.37 [95% CI：1.25，15.34])。發生氣喘相關死亡之風險升高的現象一般認為是一種LABAs (包括vilanterol，即ANORO ELLIPTA的活性成分之一)的類別作用。
- 目前尚未進行過任何足以判定在使用ANORO ELLIPTA治療之病人中，氣喘相關死亡率是否會升高的研究。現有資料並未顯示使用LABA治療COPD時會增加病人的死亡風險。

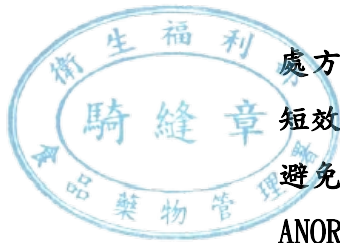
病情惡化與急性發作

對病情正在快速惡化或發生可能危及生命之發作事件的COPD病人，不可開始使用ANORO ELLIPTA。目前尚未針對急性惡化的COPD病人進行過ANORO ELLIPTA的研究。在此情況下並不適合開始使用ANORO ELLIPTA。

如果ANORO ELLIPTA無法繼續控制支氣管收縮的症狀；病人所使用之吸入性短效型 β_2 作用劑的效果變差；或是病人須使用比平常更多的吸入性短效型 β_2 作用劑，這些都可能是疾病惡化的指標。在這種情況下，應立即針對病人及COPD的治療方式進行重新評估。ANORO ELLIPTA的每日劑量不可提高。吸入性短效型 β_2 作用劑的用量增加是疾病惡化的訊號。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ANORO ELLIPTA不可超過每天吸入1次。

ANORO ELLIPTA不可用於緩解急性症狀，例如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ANORO 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ANORO ELLIPTA治療時，應指示已在規律使用(如一日4次)口服或吸入性短效型 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。健康照護人員在處方ANORO ELLIPTA時也應同時



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該藥物。使用吸入性短效型 β_2 作用劑的情形增加乃是病情惡化的訊號，此時應立即就醫診察。

避免過度使用 ANORO ELLIPTA 及避免與其他長效型 β_2 作用劑併用

ANORO 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 ANORO 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。

與強效細胞色素 P450 3A4 抑制劑的藥物交互作用

將 ANORO ELLIPTA 與 ketoconazole 及其他已知的強效細胞色素 P450 3A4 (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，因為可能會發生心血管不良反應增加的現象[參見 7 交互作用、11 藥物動力學特性]。

反常性支氣管痙攣

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

過敏反應，包括全身性過敏(Anaphylaxis)

投予 ANORO ELLIPTA 之後可能會發生過敏反應，例如全身性過敏、血管性水腫、紅疹及蕁麻疹。如發生過敏反應須停用 ANORO 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過敏性反應的報告；因此，有嚴重乳蛋白過敏問題的病人不可使用 ANORO ELLIPTA [參見 4 禁忌、8.3 上市後經驗]。

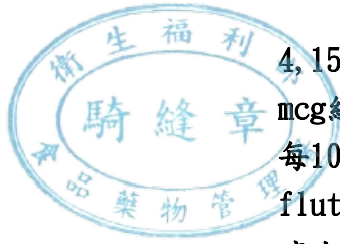
心血管影響

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，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，如室上心搏過速與期外收縮。如果發生這類影響，可能須停用 ANORO 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 10.2 藥效藥理特性]。

曾有與過度使用吸入性擬交感神經作用藥物有關的死亡事故報告。

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 ANORO ELLIPTA 時應謹慎。

在一項針對患有 COPD 之受試者所進行的 52 週試驗中，任何治療中重大心臟不良事件的暴露調整發生率(包括非致命性中樞神經系統出血與腦血管情況、非致命性心肌梗塞、非致命性急性心肌梗塞與確定可歸因於心血管事件的治療中死亡)，在 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/62.5/25 mcg 組(n =



4,151)為每100個病人-年2.2例，在fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg組(n = 4,134)為每100個病人-年1.9例，在ANORO ELLIPTA組(n = 2,070)為每100個病人-年2.2例。確定可歸因於心血管事件的治療中死亡人數，在fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol組(n = 4,151)有20位(每100個病人-年0.54例)，在fluticasone furoate/vilanterol 組(n = 4,134)有27位(每100個病人-年0.78例)，在ANORO ELLIPTA組(n = 2,070)有16位(每100個病人-年0.94例)。

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ANORO 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血症更加惡化。

狹角性青光眼惡化

對患有狹角性青光眼的病人，使用ANORO ELLIPTA時應謹慎。處方醫師和病人也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、與充血性結膜炎所造成的紅眼有關之視覺上有光影或多彩影像及角膜水腫)。應指示病人，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向醫療照護人員諮詢。

尿滯留惡化

和所有含有抗膽鹼激性藥物成分的療法一樣，對有尿滯留問題的病人，使用ANORO 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，應立即向醫療照護人員諮詢。

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)，可能會引發心血管不良反應。血鉀降低的現象通常都很短暫，並不須加以補充。含有 β 作用劑的療法可能會使某些病人發生暫時性的高血糖現象。在4項為期6個月的針對COPD病人進行ANORO ELLIPTA評估的研究中，並無證據顯示治療會對血糖或血鉀造成影響。

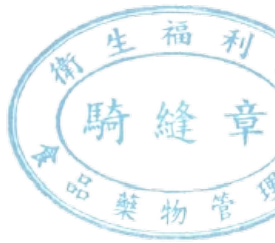
6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

目前並無足夠的資料來判斷孕婦使用本藥物或其個別成分umeclidinium與vilanterol的相關風險(參見臨床考量)。在一項動物生殖試驗中，對懷孕的大鼠與兔子以吸入或皮下注射方式投予umeclidinium之後，並未引發任何胚胎胎兒發育的不良影響。在這項試驗中所使用的umeclidinium劑量分別約為人類每日最高建議吸入劑量(MRHDID)的50倍與200倍。對懷孕的大鼠與兔子以吸入方式投予約70倍 MRHDID的vilanterol，並未引發任何胎兒結構畸形。(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

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ANORO 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umeclidinium及vilanterol的試驗。曾針對懷孕動物進行個別投予umeclidinium和vilanterol的試驗。

Umeclidinium：在不同的胚胎胎兒發育試驗中，曾對懷孕的大鼠與兔子於器官形成期間投予劑量最高分別約為MRHDID之50倍與200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，曾對母鼠於懷孕後期與哺乳期間投予劑量最高約為MRHDID之26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），結果並未發現任何會對仔鼠發育造成影響的證據。

Vilanterol：在不同的胚胎胎兒發育試驗中，曾對懷孕的大鼠與兔子於器官形成期間投予劑量最高分別約為MRHDID之13,000倍與450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70倍的任何劑量下（以AUC為比較基礎，兔子母體劑量最高為591 mcg/kg/day），在大鼠或兔子中皆未發現任何胎兒結構畸形的證據。不過，在約為MRHDID之450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。

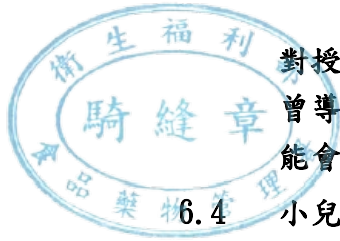
在一項以大鼠進行的週產期與出生後發育試驗中，曾對母鼠於懷孕後期與哺乳期間投予劑量最高約為MRHDID之3,900倍的vilanterol（以 mcg/m^2 為比較基礎，母體口服劑量最高為10,000 mcg/kg/day）。結果並未發現任何會對仔鼠發育造成影響的證據。

6.2 哺乳

風險摘要

目前並無任何關於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。投予umeclidinium的授乳大鼠，於其子代血漿可偵測到umeclidinium，推測umeclidinium會出現於母體乳汁中（參見試驗資料）。應將餵哺母乳對嬰兒發育與健康的效益，與母親對ANORO ELLIPTA的臨床需求，以及umeclidinium、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，這表示umeclidinium可能會移行進入大鼠的乳汁。

6.4 小兒

ANORO ELLIPTA用於兒童病人的安全性與有效性尚未確立。ANORO ELLIPTA並不適用於兒童病人。

6.5 老年人

根據現有的資料，對老年病人並不須調整ANORO ELLIPTA的劑量，但不能排除有些老年人較為敏感的可能性。

使用ANORO ELLIPTA治療COPD的臨床試驗共收錄了2,143位65歲(含)以上的受試者及478位為75歲(含)以上的受試者。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。

6.6 肝功能不全

在中度肝功能不全(Child-Pugh評分為7-9分)的病人中， C_{max} 與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11 藥物動力學特性]。

6.7 腎功能不全

和健康受試者相比較，umeclidinium或vilanterol在嚴重腎功能不全($CrCl < 30$ 毫升/分鐘)之受試者中的曝藥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11 藥物動力學特性]。

7 交互作用

細胞色素P450 3A4抑制劑

Vilanterol為CYP3A4的作用受質。與強效的CYP3A4抑制劑ketoconazole合併投予會升高vilanterol的全身曝藥量。考慮將ANORO 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5.1 警語/注意事項、11 藥物動力學特性]。

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室性心律不整的風險。

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COPD病人發生嚴重的支氣管痙攣。因此，COPD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；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。

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。

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ANORO 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5.1 警語/注意事項、8.1 臨床重要副作用/不良反應]。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列臨床重大不良反應在本仿單的其他段落中有詳細的說明：

- 嚴重氣喘相關事件 - 住院、插管、死亡[參見5.1 警語/注意事項]
- 反常性支氣管痙攣[參見5.1 警語/注意事項]
- 心血管影響[參見5.1 警語/注意事項]
- 狹角性青光眼惡化[參見5.1 警語/注意事項]
- 尿滯留惡化[參見5.1 警語/注意事項]

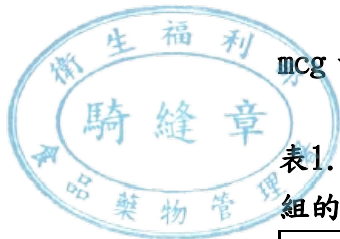
8.2 臨床試驗經驗

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。

ANORO ELLIPTA的臨床研究計劃共涵蓋8,138位參與4項為期6個月的肺功能試驗、1項為期12個月的長期安全性試驗及9項其他較短期之試驗的COPD病人。共有1,124位受試者接受至少1劑ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg)的治療，並有1,330位受試者接受較高劑量之umeclidinium/vilanterol (125/25 mcg)的治療。以下的安全性資料係以4項6個月試驗及1項12個月試驗為依據。在其他試驗中所觀察到的不良反應和在療效確認試驗中所見者大致相同。
6個月試驗

表1中的ANORO ELLIPTA相關不良事件發生率係以4項6個月試驗為依據：2項安慰劑對照試驗(試驗1和試驗2；受試人數分別為N=1,532及N=1,489)及2項活性藥物對照試驗(試驗3和試驗4；受試人數分別為N=843及N=869)。在4,733位受試者中，有68%為男性，有84%為白人。其平均年齡為63歲，平均吸菸史為45包年(pack years)，並有50%經確認為目前仍在吸菸者。在篩檢時，使用支氣管擴張劑後的平均預計1秒用力呼氣量(FEV₁)百分比為48% (範圍：13%至76%)，使用支氣管擴張劑後的平均FEV₁/用力肺活量(FVC)比值為0.47 (範圍：0.13至0.78)，平均回復百分比為14% (範圍：-45%至109%)。

受試者每天一次吸入一劑下列藥物：ANORO ELLIPTA、umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg、umeclidinium 62.5 mcg、umeclidinium 125 mcg、vilanterol 25



mcg、活性對照藥物或安慰劑。

表1. 在慢性阻塞性肺病病人中，ANORO ELLIPTA組中之發生率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的不良反應

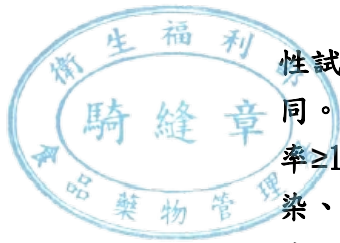
不良反應	ANORO ELLIPTA (n=842) %	Umeclidinium 62.5 mcg (n=418) %	Vilanterol 25 mcg (n=1,034) %	安慰劑 (n=555) %
感染與寄生蟲 侵染				
咽炎	2	1	2	<1
鼻竇炎	1	<1	1	<1
下呼吸道感染	1	<1	<1	<1
胃腸道疾患				
便秘	1	<1	<1	<1
腹瀉	2	<1	2	1
肌肉骨骼與結 締組織疾患				
四肢疼 痛	2	<1	2	1
肌肉痙 攣	1	<1	<1	<1
頸部疼 痛	1	<1	<1	<1
全身性疾患與 投藥部位症狀				
胸痛	1	<1	<1	<1

在ANORO ELLIPTA組中之發生率 $<1\%$ 但高於安慰劑組的其他不良反應包括：咳嗽帶痰、口乾、消化不良、腹痛、胃食道逆流相關疾病、嘔吐、肌肉骨骼性胸痛、胸部不適、虛弱、心房纖維顫動、心室期外收縮、上心室期外收縮、心肌梗塞、搔癢、皮疹、以及結膜炎。

12個月試驗

在一項長期安全性試驗(試驗5)中，有335位受試者使用

umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg或安慰劑治療長達12個月。這項長期安全



性試驗中的人口統計學特性與基本特性和上述的安慰劑對照性療效試驗大致相同。在這項試驗中，umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg治療組中觀察到發生率 $\geq 1\%$ 且超過安慰劑組的不良反應包括：頭痛、背痛、鼻竇炎、咳嗽、泌尿道感染、關節痛、噁心、眩暈、腹痛、肋膜痛、病毒性呼吸道感染、牙痛、以及糖尿病。

8.3 上市後經驗

除了從臨床試驗所通報的不良反應外，以下是上市後使用ANORO ELLIPTA所得知的不良反應。由於這些不良反應是來自不確定人數的自主性通報，因此很難準確地估算其發生頻率或是建立其與暴露藥品的因果關係。列出這些不良反應乃是基於不良反應的嚴重程度、通報頻率、與ANORO ELLIPTA的關連或綜合這些因素的考量。

- 心臟疾患：心悸
- 眼部疾患：視力模糊、眼睛疼痛、青光眼、眼內壓升高
- 免疫系統疾患：過敏反應，包括全身性過敏反應(anaphylaxis)、血管性血腫及蕁麻疹
- 神經系統疾患：味覺異常，震顫
- 精神性疾患：焦慮
- 腎臟及泌尿系統疾患：排尿困難、尿滯留
- 呼吸道、胸腔與縱膈疾患：發音困難、反常性支氣管痙攣

9 過量

ANORO ELLIPTA含有umeclidinium及vilanterol兩種成分；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ANORO ELLIPTA。用藥過量時的處置方式包括停用ANORO 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。

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。

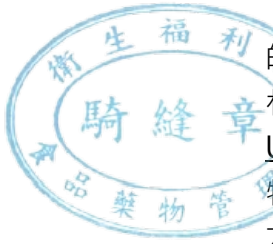
Vilanterol

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/或出現或更加擴大的 β 腎上腺素刺激作用的任何徵兆與症狀(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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

ANORO ELLIPTA：ANORO ELLIPTA含有umeclidinium與vilanterol兩種成分。以下關於其個別成分之作用機制的說明適用於ANORO ELLIPTA。這2種藥物乃是不同類別



的藥物(一種是抗膽鹼激性藥物，一種是LABA)，其對臨床指標與生理指標的影響各不相同。

Umeclidinium : Umeclidinium是一種長效型毒蕈鹼拮抗劑，通常又稱為抗膽鹼藥物。其對毒蕈鹼受體亞型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透過抑制平滑肌上的M3接受體，從而導致支氣管擴張。在人類及動物來源的受體和分離器官樣本中證實其拮抗作用的競爭性及可逆性。臨床前的體外試驗及活體研究顯示，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的功能選擇性與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 受體是支氣管平滑肌中主要的腎上腺素受體，而 β_1 受體則是心臟中的主要受體，但在人類的心臟中也有 β_2 受體，且佔所有腎上腺素受體的10%至50%。這些受體的確切功能尚未確立，但他們會提高 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。

10.2 藥效藥理特性

心臟電氣生理學

健康受試者：一項雙盲、多次給藥、安慰劑對照性、陽性對照性的交叉試驗曾針對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%信賴區間上邊界值)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%信賴區間上邊界值)分別為8.8 (10.5)下/分鐘與20.5 (22.3)下/分鐘。

罹患慢性阻塞性肺病的受試者：在6個月與12個月的試驗中，曾針對經確診患有COPD的受試者利用24小時Holter氏心電圖監測來評估ANORO ELLIPTA對心律的影響：有53位受試者使用ANORO ELLIPTA治療，281受試者使用umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg治療，並有182位受試者使用安慰劑治療。結果並未發現任何具臨床意義的心律影響。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

ANORO ELLIPTA

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

Umeclidinium



在對大鼠和小鼠分別投予高達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20倍與25/20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在下列基因毒性試驗的檢測結果都呈陰性反應：體外Ames試驗、體外小鼠淋巴瘤試驗、以及活體大鼠骨髓微核試驗。

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100倍及50倍)之後，並未發現任何造成生育力損害的證據。

Vilanterol

一項以小鼠進行的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7,800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具有統計意義的增加。在615 mcg/kg/day (以AUC為比較基礎，約相當於成人MRHDID的210倍)的吸入劑量下，腫瘤發生率並未增加的現象。

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20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具有統計意義的增加，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。

這些在啮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在下列基因毒性試驗中的檢測結果都呈陰性反應：體外Ames試驗、活體大鼠骨髓微核試驗、活體大鼠非排定DNA合成(UDS) 試驗、以及體外敘利亞倉鼠胚胎(SHE)細胞試驗。Vilanterol在體外小鼠淋巴瘤試驗中的檢測結果為不確定。

對公大鼠及母大鼠分別以吸入方式投予劑量高達31,500及37,100 mcg/kg/day (以AUC為比較基礎，皆相當於MRHDID的5,490倍左右)的vilanterol之後，並未發現任何造成生育力損害的證據。

11 藥物動力學特性

在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。

吸收

Umeclidinium : Umeclidinium的血中濃度可能無法預測治療的效果。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ANORO ELLIPTA之後，可於14天內達到穩定狀態，且蓄積量最高為1.8倍。

Vilanterol : Vilanterol的血中濃度可能無法預測治療的效果。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ANORO ELLIPTA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

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：

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糖蛋白(P-gp)轉運體的作用受質。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。代謝產物的全身曝藥量極低。

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

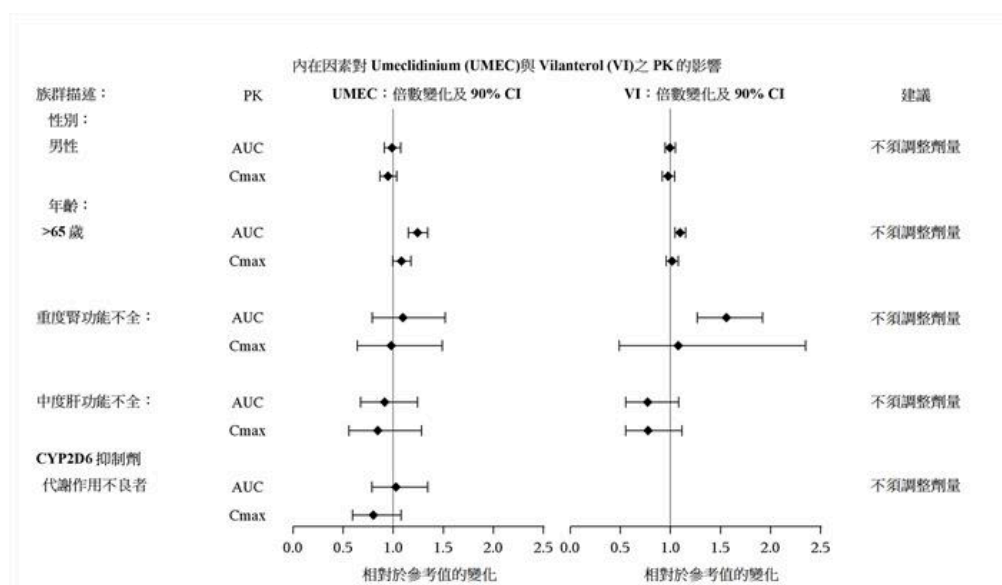
排泄：

Umeclidinium：每日一次經口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，恆量試驗的結果顯示，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<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，恆量試驗的結果顯示，有70%的放射標記出現於尿液，並有30%出現於糞便。

特殊族群：腎功能與肝功能不全及其他內在因素對umeclidinium與vilanterol之藥物動力學的影響如圖1所示。根據群體藥物動力學分析的結果，並無任何證據顯示年齡(40至93歲)(圖1)、性別(69%為男性)(圖1)、使用吸入性皮質類固醇(48%)或體重(34至161公斤)會對umeclidinium或vilanterol的全身曝藥量造成具臨床意義的影響。此外，也沒有任何證據顯示種族會造成具臨床意義的影響。

圖1. 內在因素對Umeclidinium (UMEC)與Vilanterol (VI)之藥物動力學(PK)的影響



肝功能不全病人：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ANORO ELLIPTA之藥物動力學的影響。並無任何證據顯示umeclidinium或vilanterol的全身

曝藥量(C_{max} 與AUC)有升高的現象(圖1)。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。目前尚未針對嚴重肝功能不全的受試者進行過ANORO ELLIPTA的評估。

腎功能不全病人：曾針對嚴重腎功能不全($CrCl < 30$ 毫升/分鐘)的受試者評估ANORO ELLIPTA的藥物動力學。在重度腎功能受損的受試者中，和健康受試者相比較，umeclidinium的全身曝藥量並無升高的現象，vilanterol的全身曝藥量($AUC_{(0-24)}$)則要高出56% (圖1)。和健康受試者相比較，並無任何證據顯示嚴重腎功能不全病人中的蛋白結合率會有所改變。

藥物交互作用研究

將umeclidinium與vilanterol透過吸入途徑合併給藥時，各成分的藥物動力學參數和將各個活性成分分開給藥時所見的結果大致相同。

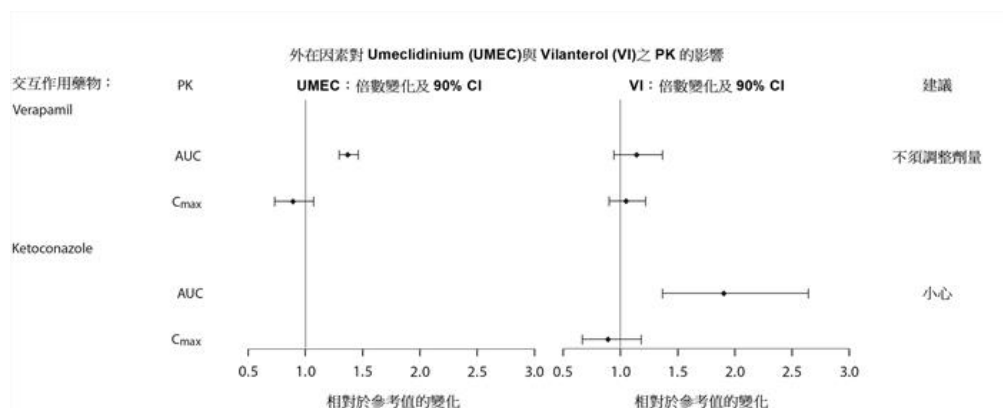
細胞色素P450 3A4抑制劑：Vilanterol是CYP3A4的作用受質。曾針對健康受試者進行過一項雙盲、重複投藥的雙向交叉藥物交互作用試驗，藉以探討將vilanterol 25 mcg乾粉吸入劑與ketoconazole 400 mg合併投予時的藥物動力學影響及藥效學影響。與ketoconazole 400 mg合併投予時，單次及多次投藥後的vilanterol血中濃度都要比和安慰劑合併投予時高(圖2)。

Vilanterol的曝藥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抑制劑：體外試驗顯示，umeclidinium主要是透過CYP2D6的作用進行代謝。不過，對CYP2D6作用正常(代謝作用超快、廣泛及中等的受試者)與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)的全身曝藥量方面，並未發現任何具臨床意義的差異(圖1)。

P糖蛋白抑制劑：Umeclidinium與vilanterol皆為P糖蛋白(P-gp)的作用受質。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與vilanterol之穩定狀態藥物動力學的影響。結果在umeclidinium或vilanterol的 C_{max} 方面皆未發現任何影響；不過，umeclidinium的AUC有升高約1.4倍的現象，vilanterol的AUC則未受到任何影響(圖2)。

圖2. 外在因素對Umeclidinium (UMEC)與Vilanterol (VI)之藥物動力學(PK)的影響



12 臨床試驗資料

曾在一項臨床發展研究計劃中評估過ANORO ELLIPTA的安全性與有效性，這項計劃共包含6項劑量範圍試驗、4項為期6個月的肺功能試驗(2項安慰劑對照試驗和2項活性藥物對照試驗)、2項12週的交叉試驗、以及一項12個月的長期安全性試驗。

ANORO ELLIPTA的療效主要是以涵蓋1,908位患有COPD或氣喘之受試者的劑量範圍試驗[參閱 12 臨床試驗資料]及總共涵蓋5,388位COPD病人(包含慢性支氣管炎和/或肺氣腫)的2項安慰劑

對照療效確認試驗佐以2項活性藥物對照試驗及2項交叉試驗[參閱12 臨床試驗資料]為依據。

ANORO ELLIPTA對COPD惡化的療效證據已透過和一種ICS/LABA組成固定劑量複方製劑之umeclidinium成分的療效獲得確立，這是一項涵蓋10,355位受試者之12個月試驗中的評估結果[參見12 臨床試驗資料]。

劑量範圍試驗

ANORO ELLIPTA用於COPD的劑量選擇是以個別成分(vilanterol與umeclidinium)的劑量範圍試驗為依據。根據這些研究的發現，COPD療效確認試驗針對umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg及umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg每日一次的劑量進行評估。

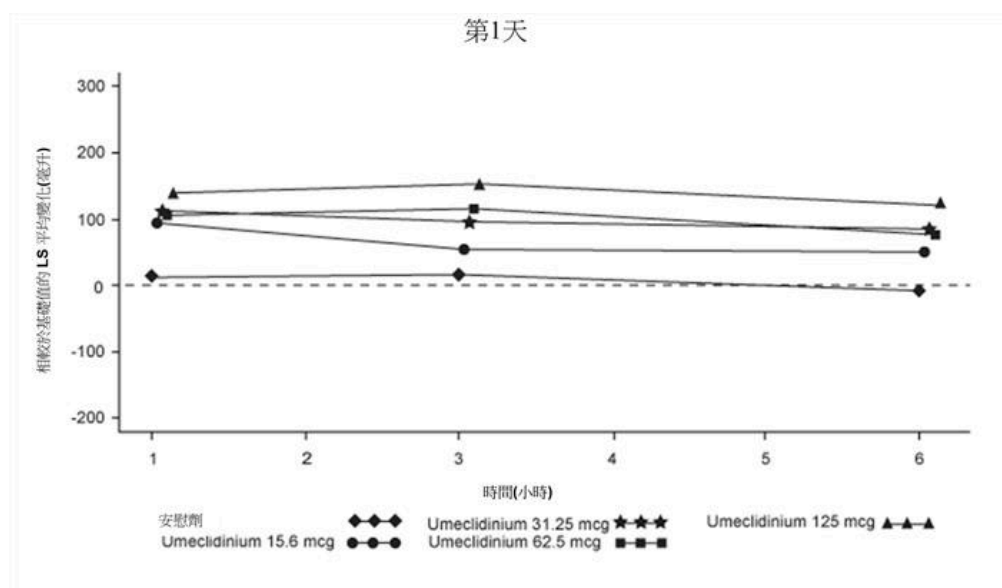
ANORO ELLIPTA並不適用於氣喘。

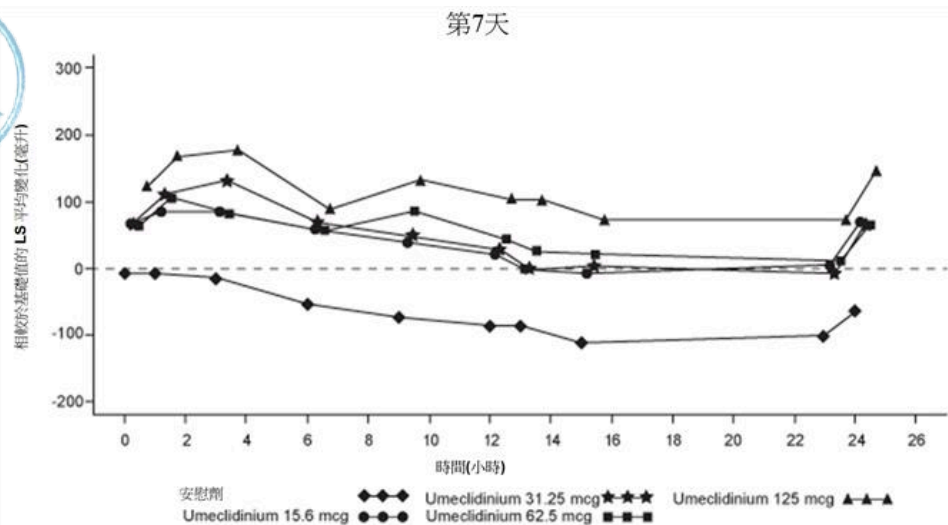
Umeclidinium：Umeclidinium用於COPD之劑量選擇的依據為一項7天、隨機、雙盲、安慰劑對照性交叉試驗，這項試驗係針對163位COPD病人評估每日一次於晨間投予4種劑量之umeclidinium (15.6至125 mcg)或安慰劑的結果。治療的效果有隨劑量遞增的現象，在62.5與125 mcg的劑量下，投藥24小時後之FEV₁的改善幅度要大於15.6與31.25 mcg等較低的劑量(圖3)。

在安慰劑組及15.6、31.25、62.5和125 mcg劑量組中，7天後的低谷(trough) FEV₁相較於基礎值的差異分別為-74毫升(95% CI：-118，-31)、38毫升(95% CI：-6，83)、27毫升(95% CI：-18，72)、49毫升(95% CI：6，93)及109毫升(95% CI：65，152)。另外兩項針對COPD病人所進行的劑量範圍試驗顯示，在125 mcg以上的劑量下，可額外獲得的效益極小。劑量範圍試驗的結果支持在COPD療效確認試驗中針對umeclidinium的2種劑量(62.5與125 mcg)進行進一步評估。

針對每日一次與每日兩次之投藥方式進行比較的投藥間隔評估結果支持在COPD療效確認試驗中選擇每日一次的投藥間隔進行進一步的評估。

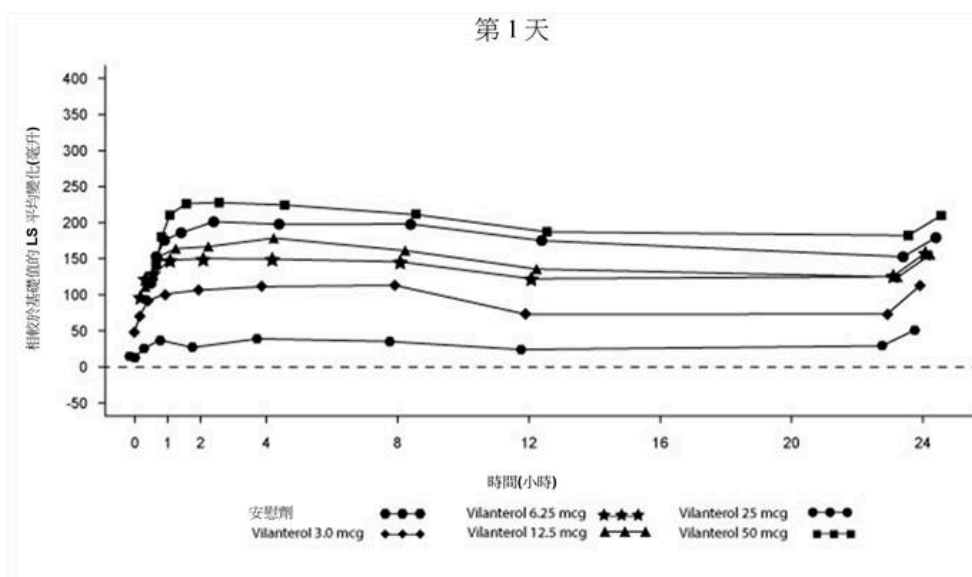
圖3. 第1天與第7天的投藥後系列FEV₁ (毫升)相較於基礎值的最小平方 (LS)平均變化

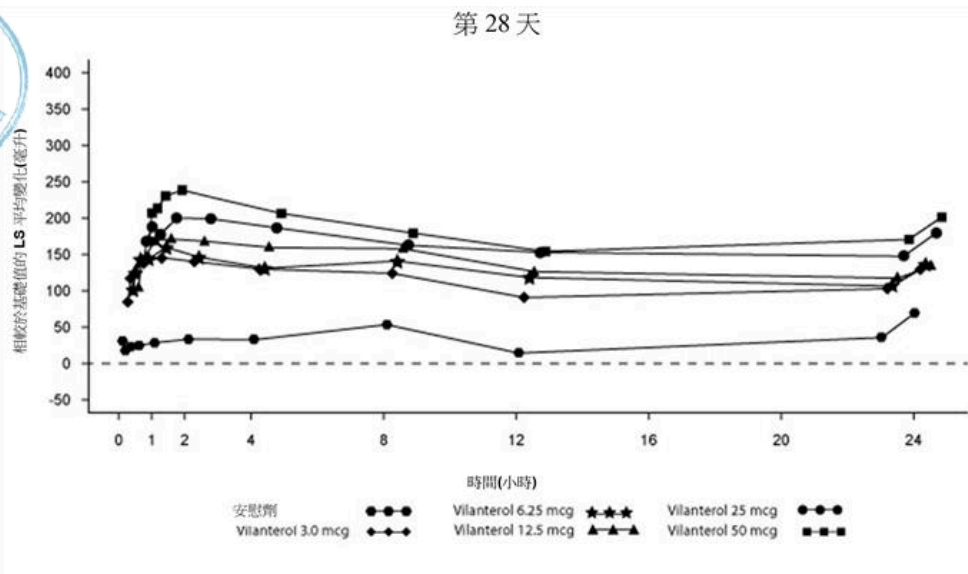




Vilanterol : Vilanterol用於COPD之劑量選擇的依據為一項28天、隨機、雙盲、安慰劑對照性平行分組試驗，這項試驗係針對602位COPD病人評估於晨間投予5種劑量之vilanterol (3至50 mcg)或安慰劑的結果。結果顯示，第1天與第28天的FEV₁都呈現自基礎值具劑量相關性的增加現象(圖4)。

圖4. 第1天與第28天的投藥後系列FEV₁ (0-24小時)(毫升)相較於基礎值的最小平方 (LS)平均變化





在安慰劑組及3、6.25、12.5、25和50 mcg劑量組中，第28天後的低谷FEV₁相較於基礎值的差異分別為29毫升(95% CI：-8，66)、120毫升(95% CI：83，158)、127毫升(95% CI：90，164)、138毫升(95% CI：101，176)、166毫升(95% CI：129，203)及194毫升(95% CI：156，231)。這些結果支持在療效確認試驗中針對vilanterol 25 mcg進行評估。

針對氣喘病人所進行的劑量範圍試驗曾評估3至50 mcg的劑量，以及12.5 mcg每日一次與6.25 mcg每日兩次的投藥頻率。試驗的結果也支持在COPD療效確認試驗中選擇針對vilanterol 25 mcg每日一次的劑量進行進一步的評估。

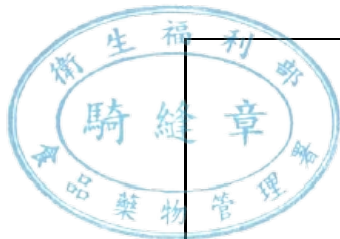
療效確認試驗

肺功能

ANORO ELLIPTA的臨床發展研究計劃共包含2項6個月、隨機、雙盲、安慰劑對照性平行分組試驗；2項6個月活性藥物對照試驗；以及2項12週交叉試驗，其設計目的為針對COPD病人評估ANORO ELLIPTA對肺功能的療效。在6個月試驗中共有4,733位受試者接受治療，這些受試者都患有經臨床診斷的COPD，年齡為40歲(含)以上，吸菸史≥10包年，使用albuterol治療後的FEV₁≤70%預計正常值，FEV₁/FVC比值<0.7，且修改過的英國醫學研究會問卷(mMRC)評分≥2。在4,713位被納入療效分析的受試者中，有68%為男性，有84%為白人。其平均年齡為63歲，平均吸菸史為45包年，並有50%經確認為目前仍在吸菸者。在篩檢時，使用支氣管擴張劑後的平均預計FEV₁百分比為48% (範圍：13%至76%)，使用支氣管擴張劑後的平均FEV₁/FVC比值為0.47 (範圍：0.13至0.78)，平均回復百分比為14% (範圍：-36%至109%)。

試驗1 (NCT01313650)係針對ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg)、umeclidinium 62.5 mcg、vilanterol 25 mcg及安慰劑進行評估。主要的終點指標為第169天的低谷(投藥前) FEV₁ (定義為第168天投予前一劑藥物的23及24小時後所測得之FEV₁值的平均值)相較於基礎值的變化，並和安慰劑、umeclidinium 62.5 mcg及vilanterol 25 mcg進行比較。針對ANORO ELLIPTA與umeclidinium 62.5 mcg及vilanterol 25 mcg進行比較的目的是為了評估個別藥物對ANORO ELLIPTA的助益。在ANORO ELLIPTA組中，低谷(投藥前) FEV₁相較於基礎值之平均變化的增加幅度要大於安慰劑、umeclidinium 62.5 mcg及vilanterol 25 mcg治療組(表2)。

表2. 在意圖治療族群中，第169天的低谷FEV₁ (毫升)相較於基礎值的最小平方平均變化(試驗1)



治療藥物	n	第169天的低谷FEV ₁ (毫升)		
		差異		
		安慰劑 (95% CI) n = 280	Umeclidinium 62.5 mcg ^a (95% CI) n = 418	Vilanterol 25 mcg ^a (95% CI) n = 421
ANORO ELLIPTA	413	167 (128, 207)	52 (17, 87)	95 (60, 130)

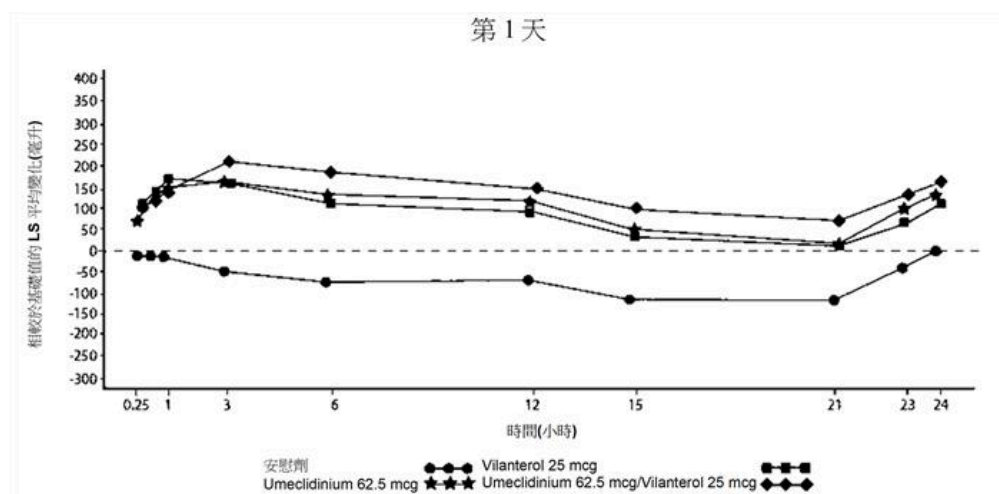
n = 意圖治療族群人數。

^a Umeclidinium與vilanterol比較組都使用和ANORO ELLIPTA組相同的吸入器及賦形劑。試驗2 (NCT01313637)的研究設計和試驗1相同，但這項試驗是針對umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg、umeclidinium 125 mcg、vilanterol 25 mcg及安慰劑進行評估。試驗2中umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg治療組的結果和試驗1中ANORO ELLIPTA治療組的結果類似。

兩項活性藥物對照試驗與兩項12週試驗的結果為ANORO ELLIPTA在低谷FEV₁相較於基礎值之變化方面的療效(和單一成分藥物及安慰劑進行比較)提供了額外的佐證。

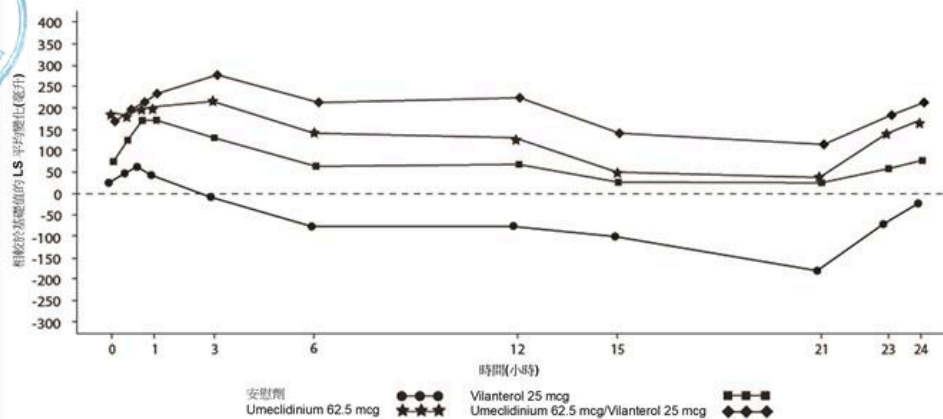
在試驗1中針對一子群體受試者(n=197)於第1、84及第168天在24小時投藥間隔期間進行系列肺功能評估。試驗1第1天及第168天的評估結果如圖5所示。

圖5. 第1天與第168天的隨時間(0-24小時) FEV₁ (毫升)相較於基礎值的最小平方(LS)平均變化(試驗1的子群體受試者)





第 168 天



尖峰FEV₁的定義為第1、28、84及第168天投予試驗藥物後6小時內所記錄的最大FEV₁ (於15和30分鐘及1、3和6小時所記錄的檢測結果)。在ANORO ELLIPTA治療組中，和安慰劑相比較，第1天與第168天的平均尖峰FEV₁較基礎值改善的幅度分別為167與224毫升。在接受ANORO ELLIPTA治療的受試者中，第1天開始產生作用(定義為FEV₁較基礎值增加100毫升)的中位時間為27分鐘。

惡化

在試驗6(NCT02164513)中，共有10,355位患有COPD且在過去12個月內有出現1次(含)以上中度或重度惡化現象之紀錄的受試者接受隨機分組(1:2:2)，然後在12個月試驗中分別接受每日投予一次ANORO ELLIPTA (n=2,070)、fluticasone

furoate/umeclidinium/vilanterol 100/62.5/25 mcg (n=4,151)或fluticasone

furoate/vilanterol 100/25 mcg (n=4,134)的治療。所有治療組的人口統計學概況為：平均年齡65歲，77%為白人，66%為男性，平均吸菸史為46.6包年，並有35%經確認為目前仍在吸菸者。在進入試驗時，最常見的COPD用藥為ICS + 抗膽鹼藥物 + LABA (34%)、ICS + LABA (26%)、抗膽鹼藥物 + LABA (8%)和抗膽鹼藥物(7%)。使用支氣管擴張劑後的平均預計FEV₁百分比為46% (標準偏差：15%)，使用支氣管擴張劑後的平均FEV₁/FVC比值為0.47 (標準偏差：0.12)，平均回復百分比為10% (範圍：-59%至125%)。

主要的終點指標為使用fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol治療之受試者於治療期間發生中度和重度惡化的年發生率，並和fluticasone furoate/vilanterol固定劑量複方製劑及ANORO ELLIPTA相比較。惡化的定義為有2種(含)以上的主要症狀(呼吸困難、痰量和膿性痰)出現惡化現象，或任1種主要症狀出現惡化現象，同時至少連續2天伴有以下任1種輕微症狀：喉嚨痛、感冒(流鼻涕及/或鼻塞)、無其他導因之發燒、以及咳嗽或喘鳴加劇。惡化現象如果須使用全身性皮質類固醇及/或抗生素治療，則認定為中度惡化，如果導致住院或死亡，則認定為重度惡化。

Umeclidinium對COPD惡化的助益：在試驗6中，ANORO ELLIPTA對COPD惡化的療效證據透過fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol中之umeclidinium成分的療效獲得確立。和fluticasone furoate/vilanterol相比較，使用fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol治療可使治療期間發生中度/重度惡化的年發生率在統計學上明顯降低15% (表3)。在同一項比較中，還觀察到於治療期間發生中度/重度惡化的風險有降低的現象(評估的指標為首次發生惡化

的時間)。和ANORO ELLIPTA中的vilanterol併用時，umeclidinium對惡化的效益預期並不會降低。

ANORO ELLIPTA與COPD惡化：在試驗6中，針對中度/重度惡化發生率的主要療效分析顯示，和ANORO ELLIPTA相比較，使用fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol治療可使治療期間發生中度/重度惡化的年發生率在統計學上明顯降低25% (表3)。

表3. 中度和重度慢性阻塞性肺病惡化(表6)^a

治療	n	平均年發生率 (惡化/年)	FF/UMEC/VI 和對照藥物相 比較的發生率 比率 (95% CI)	惡化發生率 降低% (95% CI)	P值
FF/UMEC/VI	4,145	0.91			
FF/VI	4,133	1.07	0.85 (0.80, 0.90)	15 (10, 20)	$P < 0.001$
ANORO ELLIPTA	2,069	1.21	0.75 (0.70, 0.81)	25 (19, 30)	$P < 0.001$

FF/UMEC/VI= Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/62.5/25 mcg，

FF/VI= Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg，ANORO

ELLIPTA= Umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg。

^a 治療期間分析排除了停止試驗治療後所收集到的惡化資料。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

ANORO ELLIPTA是一個由淺灰色及紅色構成的拋棄式塑膠吸入器，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umeclidinium (每個貯藥囊含62.5 mcg)，另一條送藥帶則裝有vilanterol (每個貯藥囊含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：

- 30劑(60個貯藥囊)

13.2 效期

鋁箔藥盒開封6週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ANORO ELLIPTA丟棄。本吸入器不可重複使用。切勿試圖將吸入器拆開。

13.3 儲存條件

切勿存放於超過30°C的環境。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。

ANORO 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。

14 病人使用須知

應囑咐病人詳閱TFDA核准的病人仿單(病人須知及使用說明)。

嚴重氣喘相關事件

ANORO ELLIPTA並不適用於治療氣喘。應告知病人，單獨使用LABAs (如vilanterol，ANORO ELLIPTA的活性成分之一) (未併用ICS)治療氣喘會升高發生氣喘相關住院或氣喘相關死亡的風險。[參見5.1 警語/注意事項]

並非供急性症狀使用

應告知病人，ANORO ELLIPTA並非供緩解COPD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ANORO ELLIPTA治療，因為症狀在停藥後可能會復發。[參見5.1 警語/注意事項]

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COPD的LABAs類藥物。[參見5.1 警語/注意事項]

反常性支氣管痙攣

和其他的吸入性藥物一樣，ANORO 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ANORO ELLIPTA，並和他們的醫療照護人員連絡。[參見5.1 警語/注意事項]

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，應立即向醫療照護人員諮詢。[參見5.1 警語/注意事項]

狹角性青光眼惡化

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5.1 警語/注意事項]

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5.1 警語/注意事項]

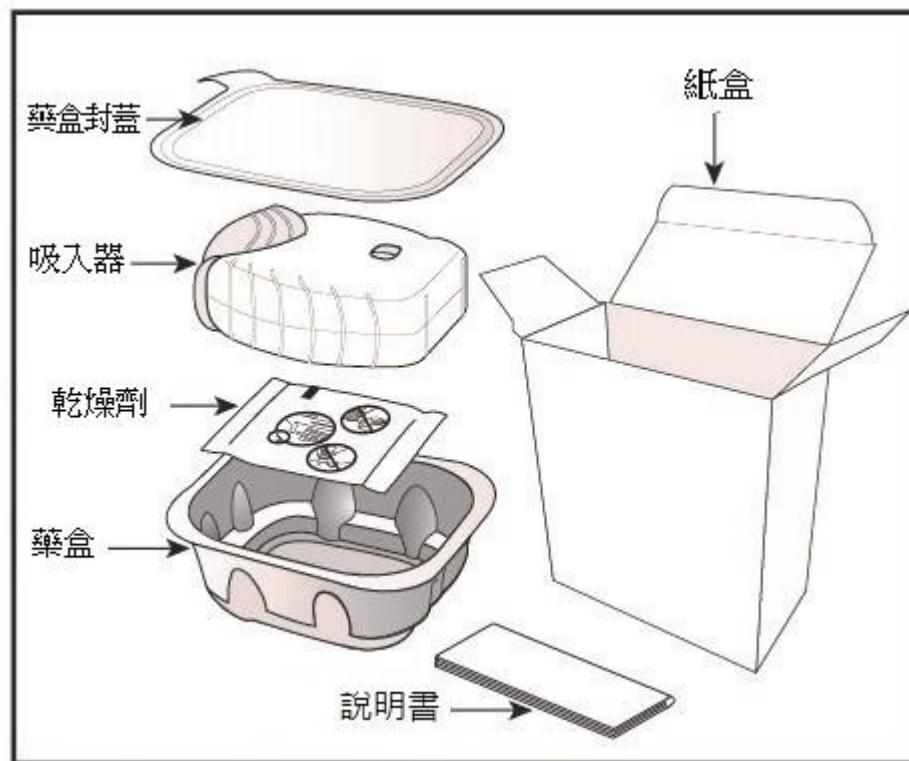
【使用及操作說明】

僅可經口吸入。

在您開始使用之前，請詳閱以下說明：

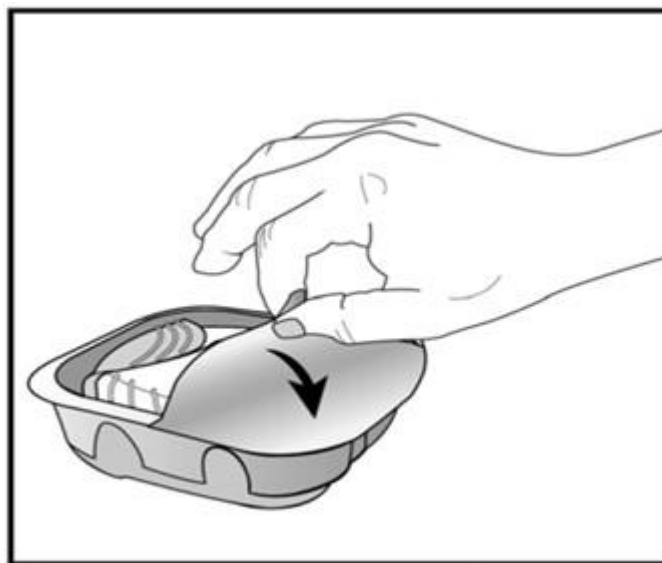
- 如果您將吸口蓋打開再關上，但又未吸入藥物，您會浪費掉該劑藥物。
- 該劑浪費掉的藥物會被密封在吸入器內部，但沒辦法再供使用。
- 不可能會意外地一次吸入兩倍或過多的藥物劑量。

您的安肺樂易利達乾粉吸入器

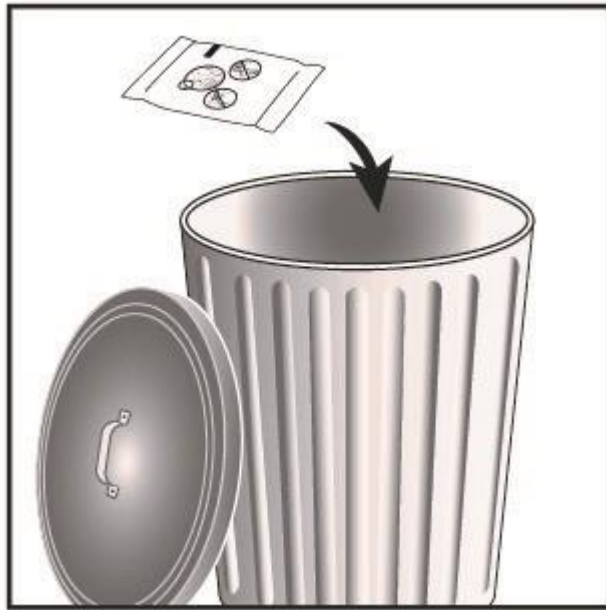
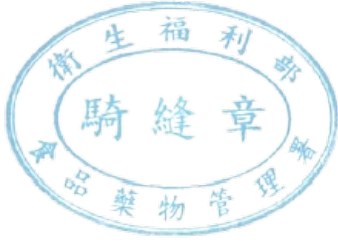


如何使用您的吸入器

- 安肺樂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



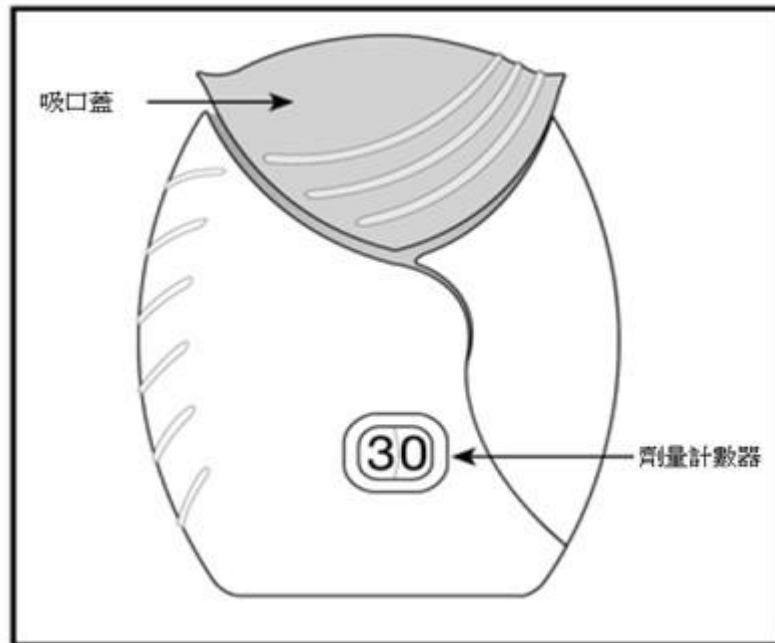
圖二

重要資訊：

- 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6週。

檢查劑量計數器。參見圖三。

- 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。



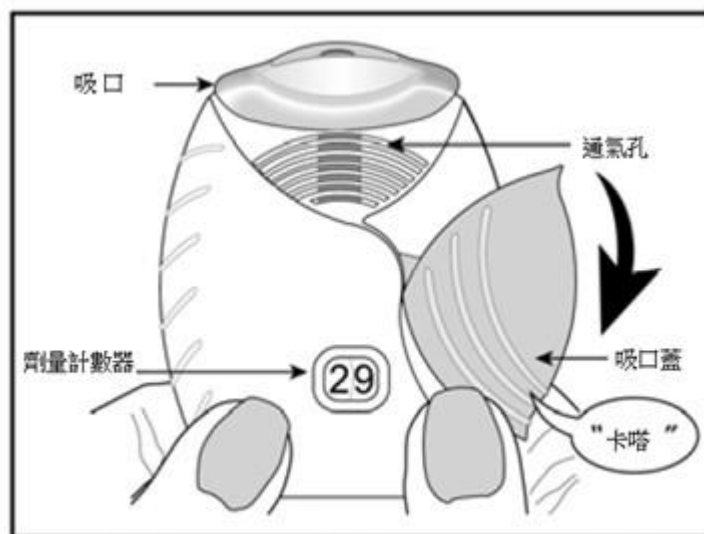
圖三

準備您的吸入器：

待您準備好要使用您的藥物時，再打開吸口蓋。

步驟一：打開吸入器的吸口蓋。參見圖四。

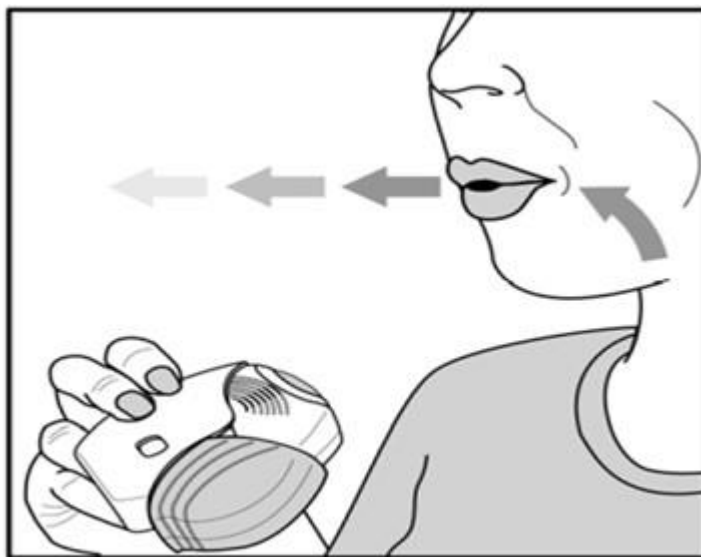
- 將吸口蓋向下滑到底並暴露吸口。您應該會聽到「卡嗒」聲。劑量計數器會遞減1。您不需要振搖此類型的吸入器。您的吸入器現在已經準備好可供吸入使用。
- 在您聽到「卡嗒」聲時，如果劑量計數器的數字並未遞減，吸入器將不會送出藥物。如果發生此類情況，請聯絡您的藥師或處方醫師。



圖四

步驟二：呼氣。參見圖五。

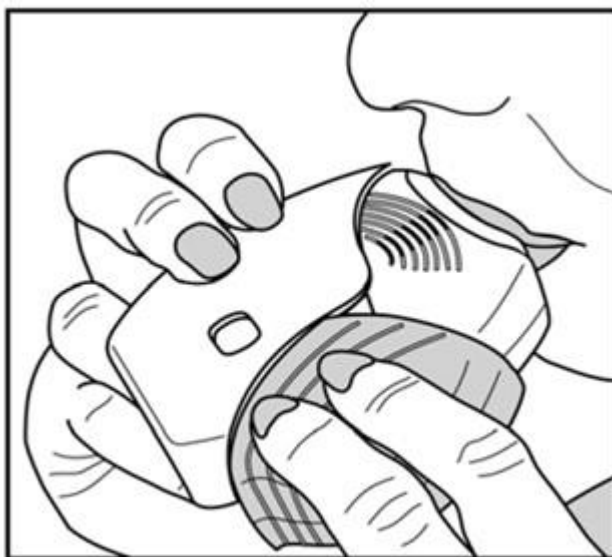
- 握住吸入器，但不要靠近您的口部，然後盡量呼氣。切勿將氣吹入吸口。



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

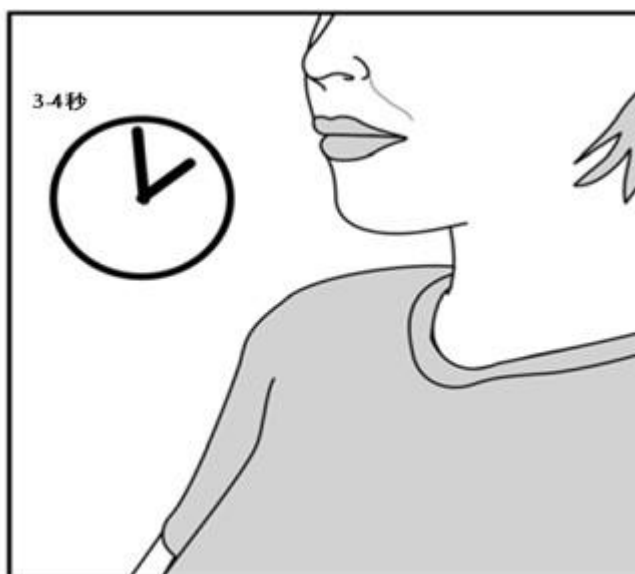
切勿讓您的手指擋住通氣孔。參見圖七。



圖七

- 將吸入器自您的口中移開。

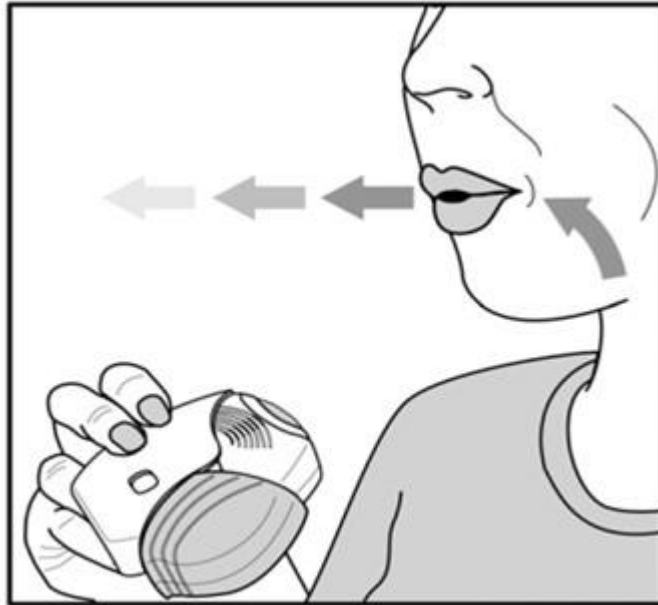
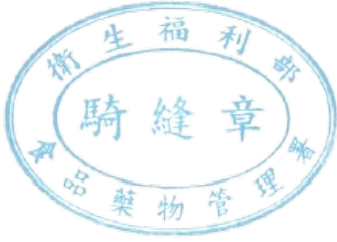
盡可能摒住這口氣，至少3-4秒(或在您舒適的前提下盡量摒住這口氣)。參見圖八。



圖八

步驟四：慢慢輕輕地呼氣。參見圖九。

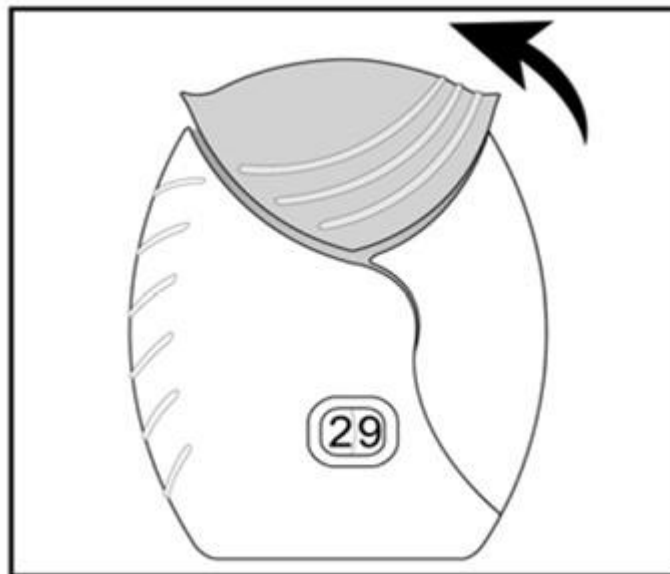
- 您可能無法嚐到或感覺到藥物，即使在您正確使用吸入器的情況下也是如此。
- 如果您沒有感覺到或嚐到藥物，切勿吸入另一劑量。



圖九

步驟五：關閉吸入器。參見圖十。

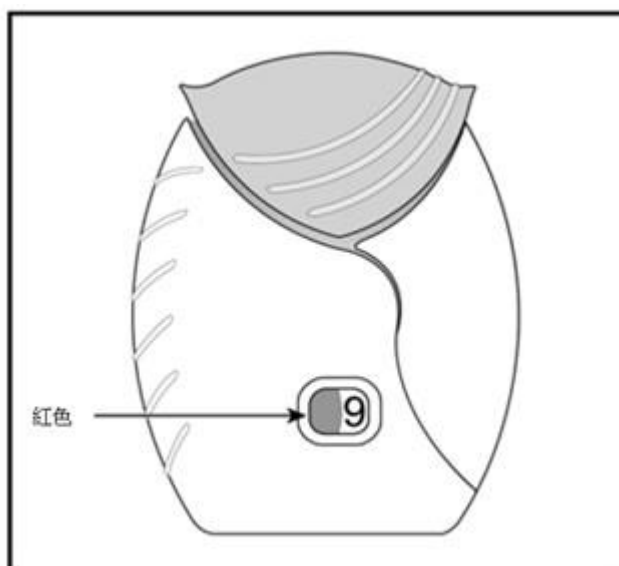
- 在關上吸口蓋之前，如有需要您可以清潔吸口，請使用乾面紙。但不需要常態性的清潔。
- 將吸口蓋向上滑動，直到蓋住整個吸口。



圖十

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。參見圖十一。
- 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。



圖十一

並非所有的包裝規格在每一個國家都會上市販售。

15 其他

版本編號： TW05(USPI 06/2023/ IPI09)

版本日期： Jun 2023

*Anoro 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

©2023 GSK group of companies or its licensor

製造廠

GLAXO OPERATIONS UK
LIMITED

PRIORY STREET, WARE, HERTFORDSHIRE, SG12 0DJ, UNITED
KINGDOM.

裕利股份有限公司

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

台北市中正區忠孝西路一段六十六號二十三樓