

為 4.2 L/kg。

Fluticasone propionate 的人類血漿蛋白結合率平均為 91% 且與濃度無明顯相關性。Fluticasone propionate 可與紅血球產生微弱且可逆的結合，並會在紅血球與血漿間達到平衡狀態。Fluticasone propionate 與人類皮質素載運蛋白(transcortin)沒有顯著結合。

代謝

Azelastine hydrochloride 藉由肝臟 cytochrome P450 氧化代謝成主要活性代謝物 desmethylazelastine。尚未鑑定出負責 azelastine 生物轉化作用的特定細胞色素 P450 isoforms。Azelastine 的總清除率約為 0.50 L/kg/hr。

唯一在人體內被偵測到的循環代謝物，為 fluticasone propionate 的 17 β -羧酸(17 β -carboxylic acid)衍生物，其是經由 CYP3A4 路徑代謝而來，在體外實驗中，此非活性代謝物對於人類肺部細胞質中糖皮質素受體的親和力較原型藥低(約 1/2000)，並且動物研究中顯示可忽略的藥理活性。在體外人體肝癌細胞試驗檢測到的其他代謝物，並未在人體內偵測到。Fluticasone propionate 的平均總清除率相對較高(大約 66 L/hr)。

排除

藉由鼻腔內投予azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑，azelastine hydrochloride 之排除半衰期約為25小時。而口服放射性物質標定的 azelastine hydrochloride 後，約75% 藉由糞便排泄且其中 ≤10% 為原型藥物。

靜脈注射 fluticasone propionate 後，會有多重指數動力學(polyexponential kinetics)現象，終端排除半衰期約為7.8小時。放射性標記劑量以代謝物形式從尿液排除的比例少於 5%，其餘均以原型藥物與代謝物形式從糞便排除。

特殊族群

Azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑並無針對特殊族群進行研究，且尚未有不同性別之藥物動力學資料。

肝功能不全：肝功能不全並不會影響以口服給藥後 azelastine hydrochloride 的藥物動力學參數。

腎功能不全：根據 azelastine hydrochloride 之口服單劑量試驗，腎功能不全的患者 (creatinine clearance < 50 mL/min) 的 C_{max}與AUC 較健康受試者高 70-75%，而到達 C_{max} 的時間則沒有改變。

年齡：口服給予 azelastine hydrochloride 後的藥物動力學參數，不會受到年齡的影響。

性別：口服給予 azelastine hydrochloride 後的藥物動力學參數，不會受到性別的影響。

種族：尚未評估過種族的影響。

藥物交互作用：

Azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方尚未進行過正式的藥物交互作用研究。複方藥物的交互作用預期可由各別單方成分分的交互作用所得知。

Erythromycin : 口服合併給予 azelastine(4 mg，一天二次)與 erythromycin(500 mg，一天三次，連續 7 天)，結果發現 azelastine 之 C_{max} 為 5.36 ± 2.6 ng/mL 及 AUC 為49.7 ± 24 ng•h/Ml；而單獨投予 azelastine 後，其 C_{max} 為 5.57 ± 2.7 ng/mL，AUC 則為 48.4 ± 24 ng•h/mL。

另一個多劑量的藥物交互作用試驗，研究合併給予口服吸入 fluticasone propionate(500 mcg，一天兩次)與erythromycin(333 mg，一天三次)，fluticasone propionate 之藥物動力學並未受到影響。

Cimetidine and Ranitidine : 在一個以健康受試者，執行之多劑量且達穩定狀態的藥物交互作用試驗，cimetidine(400 mg，一天二次)會增加口服 azelastine hydrochloride(4 mg，一天二次)的平均濃度大約 65%。口服合併使用azelastine hydrochloride(4 毫克，一天二次)及 ranitidine hydrochloride(150 mg，一天二次)，所導致的 azelastine hydrochloride C_{max} 為8.89 ± 3.28 ng/mL，AUC 則為 88.22 ± 40.43 ng•h/mL，而單獨給予 azelastine hydrochloride 後的 C_{max} 及 AUC 則分別為 7.83 ± 4.06 ng/mL 與 80.09 ± 43.55 ng•h/mL。

Theophylline : 口服合併使用 azelastine hydrochloride (4 毫克，一天二次)及 theophylline (300 mg 或 400 mg，一天兩次)並沒有觀察到顯著地藥物動力學交互作用。

Ritonavir : 根據在18名健康受試者執行之多劑量交又設計之藥物交互作用試驗，結果顯示不建議合併使用 fluticasone propionate 與 ritonavir (CYP3A4 強效抑制劑)。連續 7 天給予 fluticasone propionate 水性鼻用噴霧劑 (200 mcg，一天一次) 與 ritonavir (100 mg，一天二次)。在大多數受試者中，單獨使用 fluticasone propionate 水性鼻用噴霧劑時，檢測不到血漿中 fluticasone propionate 的濃度(< 10 pg/mL)；當可測到濃度時，最高血中濃度(C_{max} 平均為 11.9 pg/mL (範圍 10.8 至 14.1 pg/mL) 且 AUC_(0-∞)平均為 8.43 pg•hr/mL(範圍：4.2 至 18.8 pg•hr/mL)。而併用 ritonavir 與 fluticasone propionate 水性鼻用噴霧劑後 fluticasone propionate 的 Cmax 和 AUC_(0-∞)分別增加至 318 pg/mL(範圍 110 至 648 pg/mL)和 3,102.6 pg•hr/mL(範圍：1,207.1 至 5,662.0 pg•hr/mL)。血漿中 fluticasone propionate 暴露量的顯著增加，會導致 cortisol 的 AUC 顯著地降低(86%)。當 fluticasone propionate 與其他強效 CYP3A4 抑制劑合併使用時，應謹慎。

在藥物交互作用試驗中，合併投予口服吸入 fluticasone propionate(1,000 mcg) 和 ketoconazole(200 mg 每日一次)會導致 fluticasone propionate 暴露量的增加及血漿 cortisol AUC 的降低，但對尿液中 cortisol 的排泄沒有影響。[參見第7.2 節]

12 非臨床毒理學 (依文獻記載)

12.1 致癌性、突變、及生育能力受限

Azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑：尚未有 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑進行致癌性、致突變性或生育能力受損的研究；然而，如下所述，已有探討本品的各別活性成分 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 的相關研究。

Azelastine hydrochloride : 已於兩年期 Crl : CD (SD) BR 種大鼠和 NMRI 鼯鼠致癌性研究中，評估 Azelastine hydrochloride 的致瘤可能性。在大鼠中，投予劑量達 30 mg/kg/day(以 mg/m² 計算，分別約為 530 和 240 倍的人類成人和兒童的每日最高建議吸入劑量)，並未觀察到致癌性的證據。在鼯鼠中投予使用劑量達 25 mg/kg(以mg/m² 計算，分別約為 220 和 100 倍的人類成人和兒童的每日最高建議吸入劑量)並未觀察到致癌性的證據。

微生物基因突變分析試驗(Ames test)、氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)修復試驗(DNA repair test)、鼯鼠淋巴瘤正向突變試驗(mouse lymphoma forward mutation assay)、鼠鼠微核試驗(mouse micronucleus test)或染色體畸變試驗(chromosomal aberration test)中，azelastine hydrochloride 均未出現基因毒性作用。

口服 Azelastine hydrochloride 高達 30 mg/kg(以mg/m² 計算，約為人類成人每日最高建議吸入劑量的 530 倍)時，對雄性和雌性大鼠的雄性或雌性生育力和生殖力均無影響。當口服 Azelastine hydrochloride 劑量達 68.6 mg/kg(以mg/m² 計算，約為人類每日最高建議吸入劑量的 1200 倍)，雄性和雌性大鼠發情週期的持續時間會延長，交配活動和妊娠次數會減少，黃體(corpora lutea)和著床的數量減少；然而，著床前損失沒有增加。

Fluticasone propionate : 在鼯鼠連續78週口服投予 Fluticasone propionate 劑量最高達 1,000 mcg/kg(以 mcg/m² 計算，分別約為人類成人和兒童每日最高建議吸入劑量的 25 和 10 倍)、或在大鼠持續 104 週以吸入方式投予 Fluticasone propionate 劑量達 57 mcg/kg(以 mcg/m² 計算，分別為約 3 和 1 倍的人類成人和兒童每日最高建議吸入劑量)時，Fluticasone propionate 均未呈現致瘤之可能性。

Fluticasone propionate 在體外原核(prokaryotic)或真核(eukaryotic)細胞中不會引發基因突變。在體外培養之人類周邊淋巴細胞(cultured human peripheral lymphocytes)或鼯鼠微核試驗(mouse micronucleus test)中，均未觀察到 Fluticasone propionate 有明顯致染色體斷裂作用(clastogenic effect)。

雄性和雌性大鼠以皮下注射劑量高達50 mcg/kg(以mcg/m² 計算，為約 2 倍的人類成人每日最高建議吸入劑量)時，牠們的繁殖能力和生殖能力皆不受影響。

13 臨床研究 (依文獻記載)

成人及12歲(含)以上青少年

Azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑在成人及 12 歲以上青少年季節性過敏性鼻炎患者的療效和安全性。是由 3 項隨機，多中心，雙盲，安慰劑對照臨床試驗中的 853 名患者來評估。

試驗族群為 12 至 78 歲(64% 女性，36% 男性；80% 白人，16% 黑人，2% 亞洲人，1% 其他)。

病患隨機分派到四治療組別之一，分別為使用 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻噴劑；azelastine hydrochloride 鼻噴劑；fluticasone propionate 鼻噴劑及安慰劑，皆使用每鼻孔一噴，一天兩次。

Azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 的比較藥物並未在市場上銷售。

利用反映總鼻症狀評分 reflective total nasal symptom score (rTNSS)、即時總鼻症狀評分 instantaneous total nasal symptom score (iTNSS)，以及其他支持性次要療效變量來評估療效。

TNSS 計算方式是将4種個別的鼻部症狀(流鼻水、鼻塞、打噴嚏和鼻癢)分別依照嚴重程度評為 0 至 3 分(0＝無，1＝輕度，2＝中度，3＝嚴重)然後把分數加總。患者被要求每天記錄症狀嚴重程度，反映前 12 小時的狀況(早晨，上午和晚上，下午)。對於主要療效指標，合併的 AM + PM rTNSS(最高分為 24)，評估的方式為每天自基礎期的變化量，以及 2 週治療期間每天變化量的平均值。主要療效指標是合併 AM + PM rTNSS 在 2 週治療期間自基礎期的平均變化量。自基礎期超過 2 週的基線平均變化。iTNSS 是在給予下一次劑量之前即時記錄。

在這些試驗中，azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑與 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 以及安慰劑相比，在統計學上顯示顯著降低 rTNSS。單一療法 and 安慰劑之間的差異也達到統計上顯著。其中一項試驗的代表性結果如下所示(表3)。

表3. 患有季節性過敏性鼻炎的成人及 12 歲(含)以上兒童在2週治療期間*的反映總鼻症狀評分自基礎期線的平均變化量

		基礎期	自基礎期變化量	與 Azelastine HCl & Fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑之差異性		
治療 (每天 2 次，每個鼻孔噴一次)	N 數	LS 平均值	LS 平均值	LS 平均值	95% CI	P 值
Azelastine HCl & Fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑	207	18.3	-5.6	--	--	--
Azelastine HCl 鼻用噴劑†	208	18.3	-4.3	-1.4	(-2.2, -0.5)	0.002
Fluticasone propionate 鼻用噴劑†	207	18.2	-4.7	-1.0	(-1.8, -0.5)	0.022
安慰劑	209	18.6	-2.9	-2.7	(-3.5, -1.9)	<0.001

* 每日上午和下午反映性總鼻症狀 (rTNSS) 評分總合 (最高分 = 24)，及 14 天治療期間的平均數。

† 未在市場販售。

LS 平均值、95% CI 和 P 值是使用所觀察的資料進行共變數模式重複測量分析所取得。

在這些試驗中，與安慰劑相比，azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑在 iTNSS 中也表現出統計學上顯著且更大幅的降低，與 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 比較藥物相比也是如此。其中一項試驗的代表性結果如下所示(表4)。

表4. 患有季節性過敏性鼻炎的成人及12歲(含)以上兒童在2週*治療期間的即時總鼻症狀評分自基礎期的平均變化量

		基礎期	自基礎期變化量	與安慰劑之差異性		
治療 (每天 2 次，每個鼻孔噴一次)	N 數	LS 平均值	LS 平均值	LS 平均值	95% CI	P 值
Azelastine HCl & Fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑	207	17.2	-5.6	--	--	--
Azelastine HCl 鼻用噴劑†	208	16.8	-4.3	-1.4	(-2.2, -0.5)	0.002
Fluticasone propionate 鼻用噴劑†	207	16.8	-4.7	-1.0	(-1.8, -0.2)	0.022
安慰劑	209	17.3	-2.9	-2.7	(-3.5, -1.9)	<0.001

* 每日上午和下午反映總鼻症狀評分 (rTNSS) 評分總和 (最高分 = 24) 及 14 天治療期間的平均數。

† 非上市產品。

LS 平均值、95% CI 和 P 值是使用所觀察的資料進行共變數模式重複測量分析所取得。

* 每日上午和下午即時性總鼻症狀評分 (iTNSS) 評分總和 (最高分 = 24) 及 14 天治療期間的平均數。

† 非上市產品。

LS 平均值、95% CI 和 P 值是使用所觀察的資料進行共變數模式重複測量分析所取得。

開始作用時間，定義為在 iTNSS 評分自基礎期的平均變化量中，azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑在統計上優於安慰劑且隨後持續維持的第一個時間點，在這三個試驗中，每個試驗皆有評估開始作用時間。第一次給予 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑之後 30 分鐘就觀察到開始發生作用。

對於 18 歲及以上的患者，透過 Rhinocconjunctivitis 生活質量問卷(RQLQ)評估季節性過敏性鼻炎對患者健康相關生活質量的主觀影響(包含 7 個領域共 28 個項目(活動，睡眠，非鼻/非眼症狀，實際問題，鼻症狀，眼睛症狀和情緒)以 7 分制評估，其中 0＝無損傷，6＝最大損傷)。總體 RQLQ 分數是以問卷中所有項目的平均值計算得出。從基礎期至少 0.5 分的變化被認為是臨床上有意義的改善。在這些試驗中的每一個，治療組自基礎期的整體 RQLQ 減少量均顯著大於安慰劑組，範圍從 -0.55(95% CI -0.72，-0.39)到 -0.80(95% CI -1.05，-0.55)。在這些試驗中，azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑與單一療法之間的治療差異小於 0.5 分的最小重要差異。

6 歲至 11 歲的兒童患者

Azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑的有療效和安全性，是由一項隨機、多中心、雙盲、安慰劑對照的試驗來評估，該試驗納入 304 名 6 歲至 11 歲患有季節性過敏性鼻炎的兒童。患者以 1:1 的比例隨機分組，分別接受 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑每天噴二次每次兩鼻孔各噴 1 下或安慰劑(載體控制組)。此試驗的設計與成人試驗的設計相似。主要療效指標，是合併 AM + PM rTNSS 在 2 週治療期間自基礎期的平均變化量。Azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑與安慰劑在統計上沒有顯著差異，但卻在數值的結果上獲得支持(表5)。

表5. 6歲至11歲兒童在2週治療期間的反映性總鼻症狀評分自基礎期的平均變化量

	基礎期	LS 平均值 自基礎期變化量	LS 平均值差 (95% CI)	P 值
Azelastine HCl & Fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑 N=152	18.4	-3.7	-0.8 (-1.8, 0.2)	0.099
安慰劑 N=152	18.0	-2.9		
CI＝信賴區間				
LS 平均值、95% CI 和 P 值是使用所觀察的資料進行共變數模式重複測量分析所取得。				

在敏感度分析中 per protocol(PP 群體)中，觀察到 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑組與安慰劑組LS 平均改變量分別為 -3.99 與 -2.78，azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑兩組的差異更大(差值＝-1.21；P＝0.022)。

14 提供/儲存和處理方式

17mL 瓶裝：

本品以具定量噴劑泵裝置的棕色玻璃瓶提供。噴劑泵裝置包含一個鼻用噴劑泵，以及 1 個白色噴劑泵裝置和透明塑膠防塵蓋。每個瓶子的淨填充量為 23 公克，填充後的計量噴劑將有 120 噴 [參見劑量和使用途徑(2.2)]。準備使用前的空噴之後 [參見劑量和使用途徑(2.2)]，噴一次可產生 0.137 mL 的均勻細霧，含有 137 mcg 的 azelastine hydrochloride 和 50 mcg 的 fluticasone propionate(137 mcg / 50 mcg)。在最初準備使用前的空噴前以及使用 120 噴之後，即使瓶子並非完全是空的，也無法確保每次噴劑的正確藥物量，所以在噴了 120 次之後，應予以丟棄。

若本品已超過外盒包裝上所標示的有效日期(EXP)，則不應使用。

儲存

蓋上防塵蓋直立儲存於室溫25℃以下，避光儲存。請勿儲存於冷凍庫或冰箱。

15 病患諮詢資訊 (依文獻記載)

嗜睡症

在對照臨床試驗中，有些使用 azelastine hydrochloride 和 fluticasone propionate 複方鼻用噴霧劑的患者被報導有嗜睡現象(1,269 名患者中有 8 名)。警告患者在使用本品後不要從事需要高度專注和運動協調的危險的工作，例如：駕車或操作機械。[參見警語和注意事項(5.1)]。

同時使用酒精和其他中樞神經系統抑制劑

建議患者避免同時使用本品與酒精或其他中樞神經系統抑制劑，因為可能會使警覺性降低，及額外損害中樞神經系統功能。[參見警語和注意事項(5.1)]

鼻腔局部效應

皮質類固醇鼻噴劑可能與流鼻血、鼻腔潰瘍、鼻中隔破損、白色念珠菌感染和傷口癒合不良相關。最近曾患鼻腔潰瘍、動過鼻腔手術或有鼻腔創傷的患者，在癒合之前不應使用本品。[參見警語和注意事項(5.2)]

青光眼和白內障

告知使用鼻腔和口腔吸入式皮質類固醇與青光眼和白內障有所關聯。建議患者在使用本品時，若發現視力發生變化，應通知他/她的醫療人員。[參見警語和注意事項(5.3)]

免疫抑制

警告使用皮質類固醇免疫抑制劑的患者，避免暴露於水痘或麻疹環境，如有暴露，應立即諮詢醫生。告知患者可能惡化現有有的結核病、真菌、細菌、病毒或寄生蟲感染或眼睛單純性皰疹情況。[參見警語和注意事項(5.4)]

對成長的影響

當皮質類固醇用於小兒病患時，可能導致生長速度減緩。定期監測使用本品小兒病患的生長情形。[參見使用於特殊族群(8.3)]

準備使用前的空噴

指導患者在首次使用前及已逾 14 天(含)未使用本品時，當每次使用和準備使用前的空噴前，請輕輕振搖瓶子。[參見劑量和藥品用法(2.2)]

勿噴到眼睛

指導患者避免將本品噴到眼睛。

放置於兒童不易取得處

指導患者將本品放置於兒童不易取得處。若小孩不小心攝入本品，請立即尋求醫療協助或致電毒物管制中心。

潛在的藥物交互作用

告知患者本品和 ritonavir 不建議併用，若合併使用本品和 ketoconazole，則需謹慎。[參見藥物相互作用(7.2)]

16 賦形劑

Microcrystalline Cellulose And Carboxymethylcellulose Sodium (Avicel RC 591)、Polysorbate 80、Glycerin、Phenylethyl Alcohol、Edetate Disodium、Benzalkonium Chloride、Sucralose、Hydrochloric Acid (pH 調節劑)、Sodium Hydroxide (pH 調節劑)、Purified Water。

17 包裝及儲存

17.1 包裝

30 毫升棕色玻璃瓶裝附 PP 塑膠噴嘴。

17.2 儲存

蓋上防塵蓋直立儲存於室溫 25℃ 以下。避光儲存。請勿儲存於冷凍庫或冰箱。

開封後使用期限為 3 個月。

18 操作說明

使用本品之前，請先閱讀下列資訊，仔細依照下列指示進行。

使用次數、劑量不要超過醫師處方。

18.1 包裝

- 第一次使用本品之前，請先輕輕搖晃瓶身，再對空按壓數次，直到看見噴霧為止，按壓 6 次或不到 6 次後，您應就看到藥物的噴霧。(如圖示一)
- 要出現藥物的噴霧，您必須快速地重複按壓，及穩定對瓶底施壓。
- 如果看到液體流出，噴劑便無法正常作用，且可能造成鼻部不適。
- 若您未使用本品已有 14 天或更長的時間，則需要輕輕搖動瓶子，然後空噴 1 次，或噴到看見噴霧為止，若看不到噴霧，請清潔噴嘴的尖端。[參閱清潔提示(17.3)]
- 一旦看到藥物的噴霧，您的噴霧劑便可使用了。

18.2 操作步驟：

- 將鼻子擤乾淨，使鼻孔通暢。
- 輕輕搖動瓶子，取下防塵蓋。
- 以拇指頂住瓶底，以食指和中指夾住瓶頸之環座。
- 用手指壓住其中一個鼻孔，將頭向前傾，保持瓶子直立，並將噴嘴小心地放進另一邊鼻孔。
 - 穩定地壓下噴頭 1 次，保持略低頭的姿勢，同時用鼻孔輕輕吸入噴霧。(如圖示二)
 - 切勿直接噴在鼻中隔 (2 個鼻孔之間的内壁)。
 - 對另一個鼻孔重複相同步驟。
 - 勿將頭向後仰，避免藥物進入喉嚨。
 - 如果藥物進入喉嚨，口腔可能感到苦味，這是正常的。
- 本品使用完畢後，請用乾淨的紙巾或布將噴嘴擦乾淨，蓋回保護蓋，保持瓶口向上的狀態妥善保存。



18.3 清潔提示：

- 本品應至少每星期清潔一次，可依下列方式清潔噴嘴：
 - 取下噴嘴，將噴嘴朝下，以溫水沖洗噴嘴。
 - 讓它完全晾乾後，將噴嘴和防塵蓋裝回瓶子。
- 若噴霧劑無法操作時，可能是因為噴嘴阻塞，可將噴嘴取下，浸泡在溫水中。(請勿嘗試以針頭或其他尖銳物品將噴嘴弄大，而破壞噴霧器裝置，造成無法獲得正確藥物劑量。)
- 噴嘴堵塞狀況排除後，用冷水沖洗噴嘴和防塵蓋，讓它完全晾乾後，重新試壓至看見噴霧且可正常使用為止。
- 將噴嘴及防塵蓋裝回瓶子，保持瓶口向上的狀態妥善保存。

健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號

製造廠名：健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠

製造廠址：303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號