

潤娃易利達92/22 mcg乾粉吸入劑

Relvar Ellipta 92/22 mcg Inhalation Powder

衛部藥輸字 第 026318 號

須由醫師處方使用

版本日期 2026-04-13

1 性狀

1.1 有效成分及含量

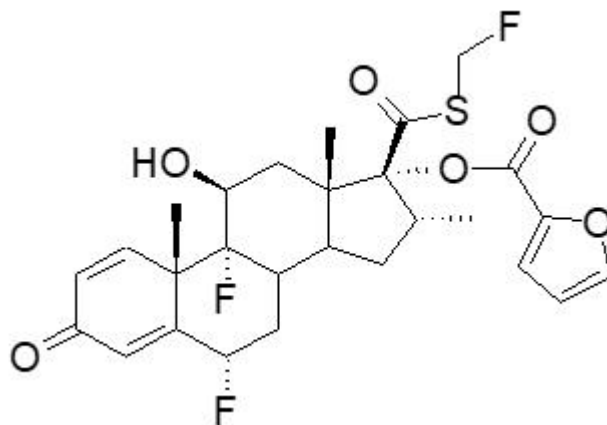
RELVAR ELLIPTA是一種吸入性粉狀藥品，可透過經口吸入的方式遞送含有fluticasone furoate (一種ICS)與vilanterol (一種LABA)的複方製劑給病人。

每次吸入單劑RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg可提供fluticasone furoate 92 mcg 及 vilanterol 22 mcg 的遞送劑量，相當於吸入器內fluticasone furoate 100 mcg 及 vilanterol 25 mcg之調配劑量。

每次吸入單劑RELVAR ELLIPTA 184/22 mcg可提供fluticasone furoate 184 mcg 及 vilanterol 22 mcg的遞送劑量，相當於吸入器內fluticasone furoate 200 mcg 及 vilanterol 25 mcg之調配劑量。

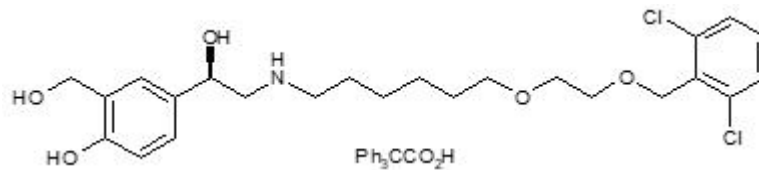
除非另外註明，否則下文中所提及的RELVAR ELLIPTA或fluticasone furoate/vilanterol的劑量皆指調配劑量 (100/25 mcg或200/25 mcg)。

Fluticasone furoate是一種合成的三氟化皮質類固醇，其化學名為 (6 α ,11 β ,16 α ,17 α)-6,9-difluoro-17-[[[(fluoro-methyl)thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrost-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C₂₇H₂₉F₃O₆S。本活性成分幾不溶於水。

Vilanterol trifenate是一種LABA，其化學名為triphenylacetic acid-4-[(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-dichlorobenzyl)oxy]ethoxy}hexyl)amino]-1-hydroxyethyl]-2-(hydroxymethyl)phenol (1:1)，其化學結構如下：



Vilanterol trifenate是一種白色粉末，其分子量為774.8，實驗式為

$C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$ 。本活性成分幾不溶於水。

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，RELVAR ELLIPTA的每一個貯藥囊可遞送92或184 mcg (遞送劑量)的fluticasone furoate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)的成人病人中，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)。

在罹患重度氣喘的成年病人中，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。

1.2 賦形劑

RELVAR ELLIPTA為由淺灰色及淡藍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fluticasone furoate (100或200 mcg)與單水乳糖(12.4 mg或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vilanterol trifenate (40 mcg，相當於25mcg的vilanterol)、硬脂酸鎂(125mcg)及單水乳糖(12.34 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

RELVAR ELLIPTA為由淺灰色及淡藍色構成的塑膠製吸入器。

2 適應症

慢性阻塞性肺病的維持治療

適用於慢性阻塞性肺病(COPD)病人的維持治療。降低有惡化病史病人之COPD惡化。

氣喘的維持治療

適用於適合使用吸入型皮質類固醇及長效 β_2 作用劑合併治療的12歲以上氣喘病人的維持治療。

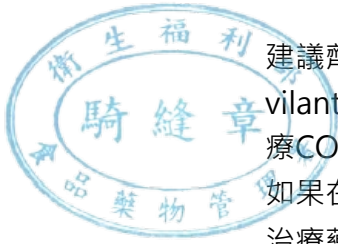
使用限制

RELVAR ELLIPTA並不適用於緩解急性支氣管痙攣。

3 用法及用量

3.1 用法用量

慢性阻塞性肺病之維持治療的建議劑量



建議劑量為RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg (fluticasone furoate 100 mcg及vilanterol 25 mcg)每天經口吸入一次(僅RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg產品適合用於治療COPD)。

如果在兩次用藥之間出現呼吸急促症狀，應使用吸入性短效型 β_2 腎上腺素作用劑(救援治療藥物，如albuterol)，以獲得立即的緩解效果。

氣喘之維持治療的建議劑量

18歲以上的成年病人

建議劑量為RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg (fluticasone furoate 100 mcg及vilanterol 25 mcg)或RELVAR ELLIPTA 184/22 mcg (fluticasone furoate 200 mcg及vilanterol 25 mcg) 每天經口吸入一次。

- 選擇RELVAR ELLIPTA的起始劑量時，須考量病人的疾病嚴重程度，先前接受的氣喘治療，包括吸入性皮質類固醇(ICS)的使用劑量、目前氣喘症狀的控制情形與未來惡化的風險。
- 藥效出現(定義為平均1秒用力呼氣量[FEV₁]相較於基礎值上升100毫升)前所經時間的中位數為開始治療後約15分鐘。藥效出現前所經時間和症狀緩解程度將因人而異。
- 若病人對RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg每日一次沒有充分的療效反應，將劑量提升至RELVAR ELLIPTA 184/22 mcg每日一次可能使氣喘控制獲得額外的改善。若病人對RELVAR ELLIPTA 184/22 mcg每日一次沒有充分的療效反應，則重新進行評估，並考慮採用其他療法和額外的治療選擇。
- 最大建議劑量為RELVAR ELLIPTA 184/22 mcg (遞送劑量)，每天吸入一次。
- 如果在兩次用藥之間出現氣喘症狀，應使用吸入性短效型 β_2 作用劑(救援治療藥物，如albuterol)，以獲得立即的緩解效果。

12至17歲的兒童病人

建議劑量為RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg (fluticasone furoate 100 mcg及vilanterol 25 mcg)每天經口吸入一次[參見警語及注意事項(5)]。

投藥須知

- RELVAR ELLIPTA應以每天吸入一次的方式投藥，且僅可經口吸入。
- 吸入藥物之後，病人應用水漱口，且不可吞下，藉以幫助降低發生口咽念珠菌病的風險。
- RELVAR ELLIPTA應每天於相同時間投藥。每24小時不可使用RELVAR ELLIPTA超過1次。
- 由於部份病人在使用較高劑量時更容易發生不良反應，因此針對所開立的RELVAR ELLIPTA含量，不建議採用更高的用藥頻率或更高的吸入次數(每天吸入超過一次)。使用RELVAR ELLIPTA的病人都不可再使用額外的LABA[參見警語及注意事項(5)]。

4 禁忌

RELVAR ELLIPTA禁用於下列狀況：

- 作為重積性氣喘(status asthmaticus)或其他急性COPD或氣喘發作且必須採取強效治療措施的第一線療法[參見警語及注意事項(5)]。

- 有嚴重乳蛋白過敏問題，或已證實對fluticasone furoate、vilanterol或本品之任何賦形劑過敏[參見警語及注意事項(5)、性狀(1)]。

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

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[參見Salmeterol多中心氣喘研究試驗(SMART)]。從對照性臨床試驗中獲得的資料也顯示，在兒童病人中，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 腎上腺素作用劑時的嚴重氣喘相關事件)。

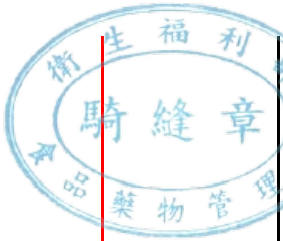
使用吸入性皮質類固醇/長效型 β_2 腎上腺素作用劑時的嚴重氣喘相關事件

有4項大型、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病人評估相較於單獨使用ICS，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。其中3項試驗係納入成人及12歲以上的兒童病人：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項試驗則是納入4至11歲的兒童病人，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項成人與兒童的試驗設計為排除2.0的風險臨界值，兒童的試驗設計為排除2.7的風險臨界值。各單項試驗都達到其預設的目標，也都證實了ICS/LABA與單獨使用ICS相比較的不劣性。一項針對這3項成人與兒童試驗所進行的統合分析顯示，合併使用固定劑量的ICS/LABA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的風險(表1)。這些試驗的目的並非為了排除ICS/LABA相較於ICS的所有嚴重氣喘相關事件風險。

表1. 12歲以上之氣喘病人中的嚴重氣喘相關事件統合分析

	ICS/LABA (n = 17,537) ^a	ICS (n = 17,552) ^a	ICS/LABA vs. ICS 風險比 (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(氣管插管)	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劑研究藥物的病人。分析時採用計劃性治療。
- b 使用Cox比例風險模型，估算第一次事件之發生時間，並分別針對3項試驗的基準風險進行分層。
- c 於初次使用研究藥物後6個月內或最後一天使用研究藥物後7天內(以較晚發生日而定)發生事件的病人人數。病人可能會發生一次或更多次的事件，但僅第一次事件會被納入分析。由一個單一的盲性獨立審查委員會來判定事件是否與氣喘相關。

兒童安全性試驗共納入6,208位4至11歲分別接受ICS/LABA (fluticasone propionate/salmeterol乾粉吸入劑)或ICS (fluticasone propionate乾粉吸入劑)治療的兒童病人。在這項試驗中，有27/3,107位(0.9%)隨機分配至ICS/LABA組的病人及21/3,101位(0.7%)隨機分配至ICS組的病人發生嚴重氣喘相關事件。並無發生任何與氣喘相關之死亡或插管的病例。以預設的風險臨界值(2.7)為依據，使用ICS/LABA時，相較於ICS，並未明顯增加發生嚴重氣喘相關事件的風險，第一次事件發生時間估計的風險比為1.29 (95% CI：0.73，2.27)。

Salmeterol多中心氣喘研究試驗(SMART)

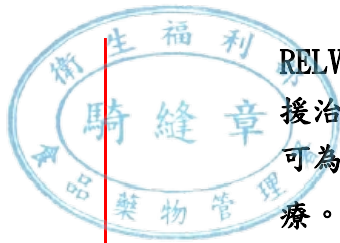
一項針對在一般氣喘治療中加入salmeterol和加入安慰劑進行安全性比較的28週安慰劑對照性美國試驗顯示，接受salmeterol治療之病人中的氣喘相關死亡病例有增加的現象(在13,176位使用salmeterol治療的病人中有13例，在13,179位使用安慰劑治療的病人中有3例；相對風險：4.37 [95% CI：1.25，15.34])。在SMART試驗中並未要求使用背景ICS。發生氣喘相關死亡之風險升高的現象一般認為是LABA 單一療法的類別作用。

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

在COPD病人，如果RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg已經無法控制支氣管收縮的症狀、病人的吸入性短效型 β_2 腎上腺素作用劑失去效用，或者病人的短效型 β_2 腎上腺素作用劑需要量高於平常，這些可能都是病情惡化的指標。此時應立即針對病人及COPD的治療方式進行重新評估。對COPD病人，不可提高RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的每日最大劑量。

吸入性短效型 β_2 腎上腺素作用劑的需要量增加是氣喘惡化的指標，此時應立刻重新評估病人並再次檢視氣喘的治療方式，特別考量是否需要額外的治療選擇。病人每天不可吸入超過一次的RELVAR ELLIPTA。



RELVAR ELLIPTA不可用於緩解急性症狀，例如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RELVAR 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RELVAR 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RELVAR 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。

過度使用長效型 β_2 作用劑(包括RELVAR ELLIPTA)相關的風險

RELVAR 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[參見用法及用量(3)]，也不可與其它含有LABA藥物的療法併用，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RELVAR ELLIPTA的病人不可因任何原因而使用另一種含有LABA藥物(如salmeterol、formoterol fumarate、arformoterol tartrate、indacaterol)的療法。

口咽念珠菌病

RELVAR ELLIPTA含有fluticasone furoate成分，這是一種ICS。使用含有fluticasone furoate成分之經口吸入藥品治療的病人曾發生口腔及咽部白色念珠菌(Candida albicans)局部感染。應定期監視病人的狀況。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RELVAR ELLIPTA治療。有些病例可能須中斷使用RELVAR ELLIPTA。建議病人在吸入RELVAR 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。

肺炎

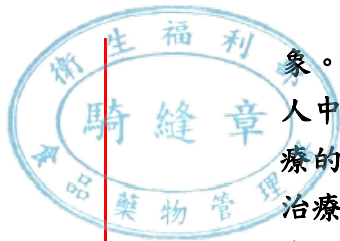
在臨床試驗中，曾在接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療的COPD病人中觀察到肺炎發生率升高的現象。因肺炎而住院的發生率也有升高的現象。這些肺炎事件有一部分具有致命性。雖然有一些證據顯示發生肺炎的風險會隨類固醇的劑量增加而升高，但此現象並未在所有的試驗中都獲得確切的證實。

目前並無任何確切的臨床證據顯示ICS產品的肺炎風險程度在同類藥物之間存有差異。

醫療照護人員應持續注意COPD病人是否可能發生肺炎，因為肺炎的臨床表現常有部份和COPD惡化的臨床表現相同。

COPD病人發生肺炎的危險因子包括目前仍在抽菸、較年長、身體質量指數(BMI)偏低、以及患有重度COPD。

在涵蓋3,255位於前一年間曾出現COPD惡化現象之中度至重度COPD病人的兩項12個月試驗中，接受fluticasone furoate/vilanterol合併療法治療之病人通報發生肺炎的比例(50/25 mcg：6% [48例/820位病人]；RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg：6% [51例/806位病人]；或RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg：7% [55例/811位病人])有較接受vilanterol 25 mcg治療之病人(3% [27例/818位病人])高的現



象。在接受vilanterol或fluticasone furoate/vilanterol 50/25 mcg治療的病人中並無任何發生致命性肺炎的病例。有1位接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療的病人及7位接受RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg治療的病人發生致命性肺炎(各治療組中的發生率皆<1%)。

在一項針對16,568位患有中度COPD及心血管疾病之病人所進行的中位治療時間為1.5年的死亡率試驗中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組中的肺炎年發生率為每100個病人-年3.4例，安慰劑組為3.2例，fluticasone furoate 100 mcg組為3.3例，vilanterol 25 mcg組為2.3例。有13位接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療的病人、9位接受安慰劑治療的病人、10位接受fluticasone furoate 100 mcg治療的病人及6位接受vilanterol 25 mcg治療的病人發生確定可歸因於肺炎的治療中死亡(各治療組中的發生率皆低於每100個病人-年0.2例)。

免疫抑制和感染風險

正在使用會抑制免疫系統之藥物的病人會比身體健康的人更容易發生感染。正在使用皮質類固醇的病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病人，應特別小心避免暴露於感染環境。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散播性感染(disseminated infection)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(請參見VZIG與IG個別的處方資訊)。如果發生水痘，可考慮使用抗病毒藥物治療。

對患有活動性或非活動性呼吸道結核病；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ICS(如果必須使用)時應謹慎。

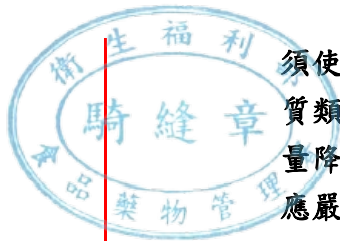
從全身性皮質類固醇轉換治療的病人

下視丘-腦下垂體-腎上腺功能抑制/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)功能須經過數月才能恢復。

先前一直維持使用20毫克以上之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RELVAR ELLIPTA在這些事件期間可控制COPD或氣喘症狀，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、嚴重COPD惡化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)，並向他們的醫療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、嚴重COPD惡化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RELVAR ELLIPTA之後應緩慢停用全身性皮質類固醇。在使用RELVAR 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(FEV1或尖峰呼氣流速)、 β 作用劑的使用情形、以及COPD或氣喘的症狀。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。

使先前被全身性皮質類固醇抑制的過敏性疾病顯露出來

病人從全身性皮質類固醇轉換成RELVAR 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)。

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RELVAR ELLIPTA所含的fluticasone furoate治療劑量下，並未觀察到fluticasone furoate對HPA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[參見警語及注意事項(5)、交互作用(7)]。

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RELVAR 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者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，應緩慢降低RELVAR ELLIPTA的用量(和降低全身性皮質類固醇用量的常規步驟一樣)，並考慮使用其他療法來控制COPD或氣喘症狀。

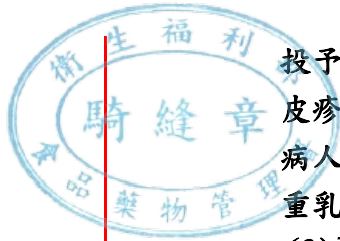
與強效細胞色素P450 3A4抑制劑的藥物交互作用

考慮將RELVAR 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升高的現象[參見交互作用(7)、藥物動力學特性(11)]。

反常性支氣管痙攣

RELVAR 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RELVAR 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RELVAR ELLIPTA、並施以替代性治療[參見副作用/不良反應(8)]。

過敏反應 (包括全身性過敏)



投予RELVAR 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RELVAR 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過敏性反應的報告；因此，有嚴重乳蛋白過敏的病人不可使用RELVAR ELLIPTA [參見禁忌(4)、副作用/不良反應(8)]。

心血管影響

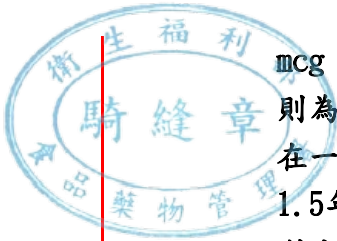
和其他含有 β_2 作用劑的藥品一樣，RELVAR ELLIPTA對某些病人可能會產生具臨床意義的心血管影響，評估的依據包括心搏速率、收縮壓或舒張壓升高，也可能會引發心律不整，如心室上心搏過速與期外收縮[參見副作用/不良反應(8)]。如果發生這類影響，可能須停用RELVAR ELLIPTA。此外，曾有報告指出， β 作用劑會引發心電圖變化，如T波平坦、QTc間期延長、以及ST段下降，但目前並不確知這些發現的臨床意義[參見藥理特性(10)]。過去曾通報與吸入性擬交感神經作用藥物使用過量有關的致死案例。

在健康受試者中，大劑量的吸入性fluticasone furoate/vilanterol (vilanterol之建議劑量的4倍，亦即全身暴藥量較在COPD或氣喘病人中所見者分別高出12或10倍)會引發具臨床意義的QTc間期延長現象，這可能會造成心室性心律不整。因此，和其他的擬交感神經胺類藥一樣，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RELVAR ELLIPTA時應謹慎。在一項針對16,568位患有中度COPD及心血管疾病之病人所進行的中位治療時間為1.5年的死亡率試驗中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組中的確定心血管事件(包括心肌梗塞、中風、不穩定型心絞痛、短暫性腦缺血發作、或可歸因於心血管事件的治療中死亡)的年發生率為每100個病人-年2.5例，安慰劑組為2.7例，fluticasone furoate 100 mcg組為2.4例，vilanterol 25 mcg組為2.6例。有82位接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療的病人、86位接受安慰劑治療的病人、80位接受fluticasone furoate 100 mcg治療的病人及90位接受vilanterol 25 mcg治療的病人發生確定可歸因於心血管事件的治療中死亡(各治療組中的年發生率為每100個病人-年1.2至1.3例)。

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。由於COPD病人往往都有多種會促使BMD降低的危險因子，因此建議在開始使用RELVAR ELLIPTA之前先進行BMD評估，之後亦應定期評估。如果出現BMD明顯降低的現象，且RELVAR ELLIPTA仍被認為對該病人的COPD治療相當重要，則強烈建議採用治療或預防骨質疏鬆症的療法。

在針對3,255位患有中至重度COPD之病人所進行的重複性12個月試驗中，接受fluticasone furoate/vilanterol合併療法治療的病人有2%通報發生骨折(50/25 mcg：2% [14例/820位病人]；100/25 mcg：2% [19例/806位病人]；或200/25



mcg：2% [14例/811位病人])，僅接受vilanterol 25 mcg治療之病人中的通報率則為<1% (8例/818位病人)。

在一項針對16,568位患有中度COPD及心血管疾病之病人所進行的中位治療時間為1.5年的死亡率試驗中也有類似的發現。

對生長的影響

對兒童病人使用經口吸入性皮質類固醇(包括fluticasone furoate，RELVAR ELLIPTA的成分之一)時，可能會導致生長速率下降。應定期監測接受RELVAR ELLIPTA治療之兒童病人的生長情形(如透過身高測量)。為盡量減小經口吸入之皮質類固醇(包括RELVAR ELLIPTA)的全身性影響，應將每位病人的劑量調整至可有效控制其症狀的最低劑量[參見用法及用量(3)、特殊族群注意事項(6)]。

青光眼與白內障

曾有COPD或氣喘病人在長期使用ICS(包括fluticasone furoate，RELVAR ELLIPTA的成分之一)之後發生青光眼、眼內壓升高及白內障的報告。病人出現視覺症狀或長期使用RELVAR ELLIPTA時，應考慮將病人轉診給眼科醫師。

在某些共病症下使用擬交感神經胺治療的風險

和所有含有擬交感神經胺的療法一樣，對患有痙攣性疾病、甲狀腺毒症或糖尿病的病人或對擬交感神經胺異常敏感的病人，使用RELVAR 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。

高血糖與低血鉀

曾有病人在使用RELVAR ELLIPTA後發生血糖值升高的報告，當病人有糖尿病病史或有糖尿病危險因子時應納入考慮[參見副作用/不良反應(8)]。

β 腎上腺素作用劑類的藥物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。在針對COPD或氣喘病人進行RELVAR ELLIPTA評估的研究中，並無任何證據顯示治療會對血鉀造成影響。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

風險摘要

在對孕婦使用RELVAR ELLIPTA或其個別成分fluticasone furoate和vilanterol方面，目前並無足夠的資料可據以提供與藥物相關的風險資訊[參見臨床考量]。在一項動物生殖試驗中，對懷孕的大鼠於器官發生期間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。在這項試驗中所使用之fluticasone furoate與vilanterol的最高劑量分別約為200與25 mcg之人類每日最高建議吸入劑量(MRHDID)的5倍與40倍。[參見數據資料]

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：在氣喘控制效果不佳或中等的婦女中，發生數種週產期影響的風險會升高，如母親發生子癲前症，以及新生兒早產、出生體重偏低及小於妊娠年齡。

應嚴密監視孕婦的狀況，並視需要調整治療藥物，以維持最理想的氣喘控制效果。

分娩與生產：只有在潛在效益超越 β 作用劑干擾子宮收縮之相關風險的情況下，才可於懷孕後期與分娩期間使用RELVAR ELLIPTA。

數據資料

動物數據資料：*Fluticasone Furoate*與*Vilanterol*：在一項胚胎胎兒發育試驗中，曾對懷孕的大鼠於器官發生期間單獨投予或合併投予劑量最高分別約為MRHDID (200與25 mcg)之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。

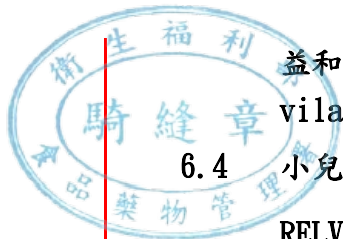
Fluticasone Furoate：在兩項獨立的胚胎胎兒發育試驗中，曾對懷孕的大鼠與兔子於器官發生期間投予劑量最高分別約為MRHDID (200 mcg)之4倍與1倍的fluticasone furoate (以 mcg/m^2 為比較基礎，母體吸入劑量最高分別為91與8 mcg/kg/day)。在這兩種動物中皆未發現任何顯示發生結構畸形的證據。在一項以大鼠進行的週產期與出生後發育試驗中，曾對母鼠於懷孕後期與哺乳期間投予劑量最高約為MRHDID (200 mcg)之1倍的fluticasone furoate (以 mcg/m^2 為比較基礎，母體吸入劑量最高為27 mcg/kg/day)。結果並未發現任何顯示會對仔鼠發育造成影響的證據。

Vilanterol：在兩項獨立的胚胎胎兒發育試驗中，曾對懷孕的大鼠與兔子於器官發生期間投予劑量最高分別約為MRHDID之13,000倍與1,000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160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1,000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)。結果並未發現任何顯示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fluticasone furoate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。曾在人類的乳汁中檢出低濃度的其他吸入性皮質類固醇。應將餵哺母乳對發育與健康的效



益和母親對RELVAR ELLIPTA的臨床需求，以及fluticasone furoate或vilanterol或母親的潛在疾病對餵哺母乳之嬰兒的任何可能不良影響一併考慮。

6.4 小兒

RELVAR ELLIPTA用於12歲以上兒童氣喘病人之維持治療的安全性和有效性已經確立。兒童病人的建議劑量和成人劑量並不相同[參見用法及用量(3)、臨床試驗資料(12)]。

試驗12是一項惡化試驗[參見臨床試驗資料(12)]，在這項試驗中，12至17歲的兒童病人(n=281)分別接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg (n = 151)或接受fluticasone furoate 100 mcg (n = 130)治療。在這些病人中，使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療的病人有10%通報氣喘惡化事件，而使用fluticasone furoate 100 mcg治療的病人則有7%。使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療的病人有4位(2.6%)發生氣喘相關住院事件，在使用fluticasone furoate 100 mcg治療的病人中則沒有人發生。

對生長的影响

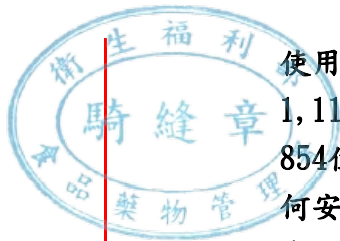
經口吸入的皮質類固醇用於兒童病人時，可能會導致生長速率下降。兒童病人生長速率下降，也可能導因於氣喘病情控制不佳或使用皮質類固醇，包括ICS。兒童病人接受ICS(包括fluticasone furoate)長期治療後對最終成年身高的影響，目前仍不明。

對照臨床試驗曾顯示ICS可能導致兒童生長幅度下降。在這些試驗中，生長速率平均下降量約為1公分/年(範圍：0.3到1.8公分/年)，而且似乎與劑量和藥物暴露時間有關。此效果曾在沒有下視丘-腦下垂體-腎上腺(HPA)軸受抑制之實驗室檢驗證據的條件下觀察到，暗示生長速率相較於一些常用的HPA軸功能檢測項目，是敏感性更高的兒童全身性皮質類固醇暴露量指標。此與經口吸入性皮質類固醇相關生長速率下降現象所帶來的長期影響，包括對最終成年身高的影響，仍然不明。停用經口吸入性皮質類固醇治療後發生「追趕式」生長(“catch up” growth)的可能性，仍未有充分之研究。針對接受經口吸入性皮質類固醇(包括RELVAR ELLIPTA)的兒童病人，應定期監測其生長狀況(例如透過身高測量)。長時間接受治療對生長造成的可能影響，應與替代療法所獲得的臨床效益及相關風險進行權衡。為了盡量減弱經口吸入性皮質類固醇(包括RELVAR ELLIPTA)的全身性效果，每一名病人的劑量均應調整至能夠有效控制其症狀的最低劑量。

一項為期1年的隨機、雙盲、平行分組、多中心、安慰劑對照試驗，曾針對每天一次110 mcg fluticasone furoate鼻噴劑的治療，評估其對生長速率(以身高測量測得)造成的影響。病人為474名青春前期兒童(5到7.5歲的女孩和5到8.5歲的男孩)。結果52週治療期間的平均生長速率，fluticasone furoate鼻噴劑治療組(5.19公分/年)低於安慰劑組(5.46公分/年)。生長速率平均下降量為0.27公分/年(95% CI：0.06, 0.48) [參見警語及注意事項(5)]。

6.5 老年人

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



使用RELVAR ELLIPTA治療COPD的臨床試驗共收錄了4,820位65歲以上的受試者及1,118位75歲以上的受試者。使用RELVAR ELLIPTA治療氣喘的臨床試驗共收錄了854位65歲以上的受試者。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病人與較年輕的病人之間發現治療反應方面的差異。

6.6 肝功能不全

和健康受試者相比較，fluticasone furoate在肝功能不全之成人病人中的全身暴藥量會升高達3倍。肝功能不全對vilanterol的全身暴藥量並無影響。對中度或重度肝功能不全的病人，RELVAR ELLIPTA的最高使用劑量為100/25 mcg。應監視病人是否出現和皮質類固醇相關的副作用。目前尚未針對18歲以下的病人評估過肝功能不全對fluticasone furoate和vilanterol之全身暴藥量的影響[參見藥物動力學特性(11)]。

6.7 腎功能不全

和健康受試者相比較，fluticasone furoate或vilanterol在嚴重腎功能不全($\text{CrCl} < 30$ 毫升/分鐘)之病人中的暴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[參見藥物動力學特性(11)]。

7 交互作用

細胞色素P450 3A4抑制劑

Fluticasone furoate與vilanterol皆為CYP3A4的受質。與強效的CYP3A4抑制劑ketoconazole合併投予會升高fluticasone furoate與vilanterol的全身暴藥量。考慮將RELVAR ELLIPTA與ketoconazole或其他已知的強效CYP3A4抑制劑合併投予時應謹慎[參見警語及注意事項(5)及藥物動力學特性(11)]。

單胺氧化酶抑制劑、三環抗憂鬱劑與會延長QTc間期的藥物

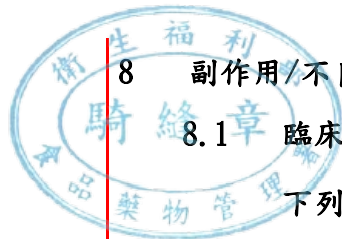
和其他的 β_2 作用劑一樣，對正在使用單胺氧化酶抑制劑、三環抗憂鬱劑或已知會延長QTc間期之藥物治療的病人，或停用這類藥物未達2週的病人，投予vilanterol時應特別謹慎，因為這些藥物可能會增強腎上腺素作用劑對心血管系統的影響。已知會延長QTc間期的藥物本身就有較高的引發心室性心律不整之風險。

β 腎上腺素受體阻斷劑(Beta-Adrenergic Receptor Blocking Agents)

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或氣喘病人發生嚴重的支氣管痙攣。因此，COPD或氣喘的病人通常不可使用 β 阻斷劑治療。然而，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(cardioselective beta-blockers)，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。



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仿單的其他段落有詳細的說明：

- 嚴重氣喘相關事件 - 住院、插管、死亡[參見警語及注意事項(5)]
- 口咽念珠菌病[參見警語及注意事項(5)]
- 肺炎[參見警語及注意事項(5)]
- 免疫抑制和感染風險[參見警語及注意事項(5)]
- 腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制[參見警語及注意事項(5)]
- 反常性支氣管痙攣[參見警語及注意事項(5)]
- 心血管影響[參見警語及注意事項(5)]
- 骨質密度降低[參見警語及注意事項(5)]
- 對生長的影响[參見警語及注意事項(5)]
- 青光眼與白內障[參見警語及注意事項(5)]

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。

8.2 臨床試驗經驗

慢性阻塞性肺病(COPD)的臨床試驗使用經驗

以下的安全性資料係以2項6個月試驗、2項12個月試驗和一個長期死亡率試驗為依據。在這些試驗中，共有5,356位COPD病人接受至少1劑RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的治療。在其他針對COPD病人使用RELVAR ELLIPTA治療之試驗中所觀察到的不良反應和在這5項試驗中所觀察到的不良反應大致相同。

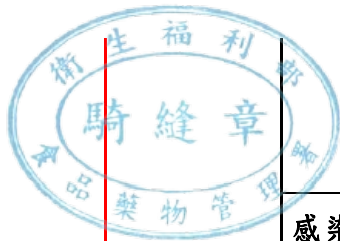
6個月試驗：

表2中的RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg相關不良事件發生率係以2項安慰劑對照性6個月臨床試驗為依據(試驗1和2；受試人數分別為n=1,224及n=1,030)。在總計2,254位病人中，有70%為男性，並有84%為白人。其平均年齡為62歲，平均吸菸史為44包年(pack years)，並有54%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：14%至87%)，使用支氣管擴張劑後的平均FEV₁/用力肺活量(FVC)比值為47% (範圍：17%至88%)，平均回復百分比為14% (範圍：-41%至152%)。

病人每天吸入一次下列藥物：RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 50/25 mcg、fluticasone furoate 100 mcg、fluticasone furoate 200 mcg、vilanterol 25 mcg或安慰劑。

表2. 在慢性阻塞性肺病病人中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組中之發生率≥3%且高於安慰劑組的不良反應

不良事件	RELVAR ELLIPTA	Vilanterol 25 mcg	Fluticasone Furoate	安慰劑 (n=412)



	100/25 mcg (n=410) %	(n=408) %	100 mcg (n=410) %	%
感染與寄生蟲 侵染				
鼻咽炎	9	10	8	8
上呼吸道感染	7	5	4	3
口咽念珠菌病 ^a	5	2	3	2
神經系統疾患				
頭痛	7	9	7	5

^a 包括口腔念珠菌病、口咽念珠菌病、念珠菌病、以及黴菌性口咽炎

12個月試驗：

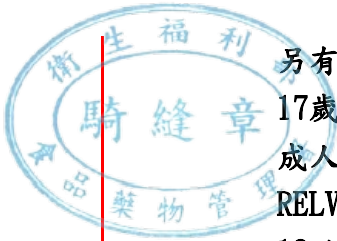
長期的安全性資料係以兩項12個月試驗為依據(試驗3和4；受試人數分別為n=1,633及n=1,622)。試驗3和4共包含3,255位病人，其中有57%為男性，並有85%為白人。其平均年齡為64歲，平均吸菸史為46包年(pack years)，並有44%經確認為目前仍在吸菸者。在篩檢時，使用支氣管擴張劑後的平均預計FEV₁百分比為45% (範圍：12%至91%)，使用支氣管擴張劑後的平均FEV₁/FVC比值為46% (範圍：17%至81%)，這表示病人族群的氣道阻塞程度為中度至極重度受損。病人每天吸入一次下列藥物：RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 50/25 mcg或vilanterol 25 mcg。除了表2中所列的反應之外，在使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療12個月之病人(N=806)中的發生率≥3%的不良反應包括背痛、肺炎[參見警語及注意事項(5)]、支氣管炎、鼻竇炎、咳嗽、口咽疼痛、關節痛、流行性感、咽炎以及發燒。

死亡率試驗

在一項針對患有中度COPD (氣流中度受限[FEV₁ ≥50%但≤70%預計值])、有心血管疾病之病史或風險、並接受治療最長達4年(中位治療時間為1.5年)之病人所進行的死亡率試驗中也有安全性方面的資料。這項試驗共收錄16,568位病人，其中有4,140位接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的治療。除了表2中所列的發生於COPD試驗的事件之外，在接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療之病人中的發生率≥3%且較安慰劑組常見的不良反應包括肺炎、背痛、高血壓及流行性感。

氣喘的臨床試驗使用經驗

以下的安全性資料係以針對1,757位病人評估RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg之治療結果的試驗，和針對745位病人評估RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg之治療結果的試驗為依據。雖然這些試驗中包括年齡12到17歲的病人，但RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg並未核准用於此年齡病人[參見用法及用量(3)]。



另有一項24週試驗收錄了902位兒童氣喘病人。在這項試驗中，共針對117位12至17歲的病人評估RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的治療結果。

成人病人：

RELVAR ELLIPTA用於成人氣喘病人之維持治療的安全性係以試驗8、9、10、11和12的資料為依據[參見臨床試驗資料(12)]。試驗8是一項針對氣喘病人，以fluticasone furoate 100 mcg和安慰劑作為比較基準，評估RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg療效的12週試驗。RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg相關不良反應的發生率已列於表3。

表3. 在氣喘病人中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組中之發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應(試驗8)

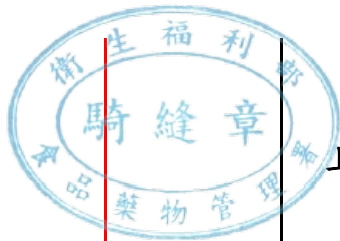
不良反應	RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg (n = 201) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 205) %	安慰劑 (n = 203) %
感染與寄生蟲侵染			
鼻咽炎	10	7	7
口腔念珠菌病 ^a	2	2	0
神經系統疾患			
頭痛	5	4	4
呼吸、胸腔和縱膈 腔疾患	2	2	1
口咽疼痛	2	1	0
發聲困難			

^a 包括口腔念珠菌病及口咽念珠菌病。

試驗9是一項針對氣喘病人，評估RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg和fluticasone furoate 100 mcg療效的12週試驗。此項試驗無安慰劑組。RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg和RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg相關不良反應的發生率已列於表4。

表4. 在氣喘病人中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg和RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg組中之發生率 $\geq 2\%$ 的不良反應(試驗9)

不良反應	RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg (n = 346) %	RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg (n = 346) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n = 347) %
神經系統疾患			
頭痛	8	8	9
感染與寄生蟲侵染			



鼻咽炎	7	6	7
流行性感冒	3	3	1
上呼吸道感染	2	2	3
鼻竇炎	2	1	< 1
支氣管炎	2	< 1	2
呼吸、胸腔和縱膈 腔疾患	2	2	1
口咽疼痛	1	2	1
咳嗽			

24週試驗

試驗10是一項針對氣喘病人，評估RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg每天一次、fluticasone furoate 200 mcg每天一次和fluticasone propionate 500 mcg每天兩次之療效的24週試驗。此項試驗無安慰劑組。除了表3和表4列出的反應外，在RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg治療組病人中發生率 $\geq 2\%$ 的不良反應還包括：病毒性呼吸道感染、咽炎、發燒以及關節痛。

12個月試驗

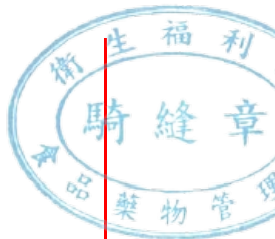
長期安全性資料是以一項針對氣喘病人，評估RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg每天一次(n = 201)、RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg每天一次(n = 202)及fluticasone propionate 500 mcg每天兩次(n = 100)之安全性的12個月試驗(試驗11)作為依據。除了表3和表4列出的反應外，在接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg或RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg治療12個月的病人中發生率 $\geq 2\%$ 的不良反應還包括：發燒、背痛、期外收縮、上腹痛、呼吸道感染、過敏性鼻炎、咽炎、鼻炎、關節痛、上心室性期外收縮、心室性期外收縮、急性鼻竇炎，以及肺炎。

成人與12至17歲兒童病人惡化試驗

試驗12包含成人和12歲以上的兒童病人。雖然這項試驗並未支持RELVAR ELLIPTA 用於12至17歲兒童氣喘病人之維持治療的療效，但可用於評估成人和12至17歲兒童病人的安全性。病人接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg (n = 1,009)或fluticasone furoate 100 mcg (n = 1,010)的治療。參加此項試驗的病人都曾在進入試驗前一年內，發生一或多次需要以口服型/全身性皮質類固醇治療的氣喘惡化事件，或為了治療氣喘而前往急診室就診或住院。RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療組內有10名病人(1%)發生氣喘相關住院事件，而fluticasone furoate 100 mcg治療組內則有7名病人(0.7%)。在12到17歲病人中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療組(n = 151)內有4名病人(2.6%)發生氣喘相關住院事件，而fluticasone furoate 100 mcg治療組(n = 130)內則沒有病人發生。此試驗中未觀察到任何氣喘相關死亡或氣喘相關插管案例。

12至17歲兒童病人

RELVAR ELLIPTA用於12歲以上兒童氣喘病人之維持治療的安全性係以試驗14的資料為依據，這是一項收錄229位12至17歲之氣喘病人的24週臨床試驗。12至17歲的兒童病人於隨機分組後分別接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg (n=117)或



fluticasone furoate 100 mcg (n=112)的治療。使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療之兒童病人，通報 $\geq 3\%$ 的不良反應如表5所示。

表5. 在兒童氣喘病人中發生率 $\geq 3\%$ 的RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg相關不良反應(試驗14)

不良反應	RELVAR ELLIPTA100/25 mcg (n=114) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n=111) %
感染與寄生蟲侵染		
鼻咽炎	9	6
上呼吸道感染	8	6
支氣管炎	3	3
鼻炎	4	2
病毒性上呼吸道感染	4	0
呼吸、胸腔和縱膈腔疾患		
過敏性鼻炎	4	2
神經系統疾患		
頭痛	4	<1

8.3 上市後經驗

除了臨床試驗中通報的不良反應外，在RELVAR ELLIPTA上市後使用期間也曾發現下列不良反應。由於這些反應是由人數不明的族群自發性通報而得，因此不一定能可靠估算其發生率或建立其與藥物暴露之間的因果關係。這些事件之所以納於此處，係基於其嚴重性、通報發生率或與RELVAR ELLIPTA之間的因果關聯性，或上述因素之組合。

心臟疾患

心悸、心搏過速。

免疫系統疾患

過敏反應，包括全身性過敏、血管性水腫、皮疹及蕁麻疹。

代謝和營養疾患

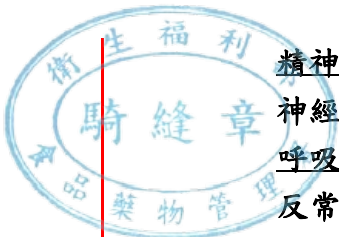
高血糖

肌肉骨骼和結締組織疾患

肌肉痙攣。

神經系統疾患

顫抖。



精神疾患

神經緊張。

呼吸、胸腔和縱膈腔疾患

反常性支氣管痙攣。

9 過量

RELVAR ELLIPTA含有fluticasone furoate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RELVAR ELLIPTA。用藥過量時的處置方式包括停用RELVAR ELLIPTA，同時開始進行適當的症狀治療及/或支持性治療，或可考慮審慎使用心臟選擇性 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。

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疗。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[參見警語及注意事項(5)]。

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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

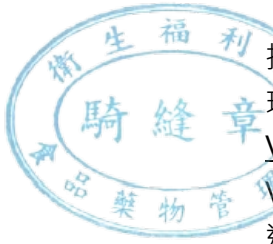
RELVAR ELLIPTA

RELVAR ELLIPTA含有fluticasone furoate與vilanterol兩種成分。以下關於其個別成分之作用機制的說明也適用於RELVAR ELLIPTA。這2種藥物乃是不同類別的藥物(一種是ICS，一種是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與臨床的關聯性。

Fluticasone furoate對COPD和氣喘之症狀產生影響確切的機制目前仍然不明。發炎作用在COPD和氣喘的致病過程中是重要的元素。皮質類固醇已證實會廣泛的對多種涉及發炎反應的細胞類型(如肥大細胞、嗜伊性白血球、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性白血球增多症。皮質類固醇的這些抗發炎作用，可能對其療效有貢獻。

Vilanterol

Vilanterol是一種LABA。體外試驗顯示，vilanterol的功能選擇性和salmeterol類似。這項體外試驗發現和臨床的關聯性目前並不確知。

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 β 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 作用劑對心臟影響的可能性，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。

10.2 藥效藥理特性

心臟電生理學：

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%信賴區間上邊界值)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7.8 (9.4)下/分鐘與17.1 (18.7)下/分鐘。

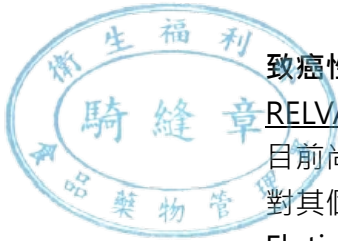
下視丘-腦下垂體-腎上腺軸影響：

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中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藥量高出數倍的fluticasone furoate暴藥量下，曾觀察到血清中及尿中腎上腺皮質素濃度降低的現象。

慢性阻塞性肺病病人：一項針對COPD病人所進行的試驗顯示，使用fluticasone furoate/vilanterol (50 mcg/25 mcg、100 mcg/25 mcg及200 mcg/25 mcg)、vilanterol 25 mcg或fluticasone furoate (100與200 mcg)治療6個月並不會影響24小時的尿液腎上腺皮質素排出量。另一項針對COPD病人所進行的試驗顯示，使用fluticasone furoate/vilanterol (50 mcg/25 mcg、100 mcg/25 mcg及200 mcg/25 mcg)治療28天之後，血清中腎上腺皮質素並未受到影響。

氣喘病人：一項針對185位12至65歲氣喘病人進行的隨機、雙盲、平行分組試驗顯示，使用fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg或fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg每天一次治療6週後，在血清皮質素加權平均值(0至24小時)、血清皮質素AUC₍₀₋₂₄₎及24小時尿中皮質素上，與安慰劑之間並無差異，而給予每天一次10 mg prednisolone持續7天的療法，則使皮質素顯著受到抑制。

10.3 臨床前安全性資料



致癌性、致突變性、生育力損害

RELVAR ELLIPTA

目前尚未針對RELVAR 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與vilanterol所進行的研究，說明如下。

Fluticasone Furoate

在對大鼠和小鼠分別投予高達9及19 mcg/kg/day (以mcg/m²為比較基礎，兩者都約為200 mcg之MRHDID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，在一項以小鼠淋巴瘤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。在以大鼠進行的活體微核試驗中，也沒有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。

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MRHDID的8,750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MRHDID的530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MRHDID的45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發生的潛伏期縮短。在10.5 mcg/kg/day (以AUC為比較基礎，約相當於MRHDID的2倍)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在下列遺傳毒性分析中的檢測結果都呈陰性反應：體外Ames分析、活體大鼠骨髓微核分析、活體大鼠非特定DNA合成(UDS)分析、以及體外敘利亞倉鼠胚胎(SHE)細胞分析。Vilanterol在體外小鼠淋巴瘤分析中的檢測結果為不確定。

在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，兩者都約相當於MRHDID的5,490倍)之吸入性vilanterol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fluticasone furoate (200至800 mcg)與vilanterol (25至100 mcg)中都可觀察到線性藥物動力學。在重複每天一次吸入給藥的情況下，fluticasone furoate與vilanterol的血漿濃度可於6天後達到穩定狀態，且fluticasone furoate的蓄積量最高可達投予單劑藥物時的2.6倍，vilanterol則為2.4倍。

吸收

Fluticasone Furoate：Fluticasone furoate的血漿濃度可能無法預測治療的效果。可於0.5至1小時內達到尖峰血漿濃度。吸入投予時，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。吞嚥部份的劑量所導致的口服生體

可用率極低(約1.3%)，因為會經過廣泛的首渡代謝。COPD或氣喘病人中的全身暴藥量(AUC)要比健康受試者分別低46%或7%。

Vilanterol：Vilanterol的血漿濃度可能無法預測治療的效果。吸入後可於10分鐘內達到尖峰血漿濃度。吸入投予時，vilanterol的絕對生體可用率為27.3%，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。吞嚥部份的劑量所導致的口服生體可用率極低(<2%)，因為會經過廣泛的首渡代謝。COPD病人中的全身暴藥量(AUC)要比健康受試者高出24%。氣喘病人中的全身暴藥量(AUC)要比健康受試者低21%。

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%)。

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。

Vilanterol與人類血漿蛋白的結合率為平均94%。

排除

代謝：

Fluticasone Furoate：Fluticasone furoate自全身循環中被清除的方式主要是透過肝臟代謝，藉由CYP3A4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部份會裂解並進一步導致生成fluticasone。

Vilanterol：Vilanterol主要是經由CYP3A4代謝成一系列 β_1 與 β_2 作用劑活性明顯降低的代謝物。

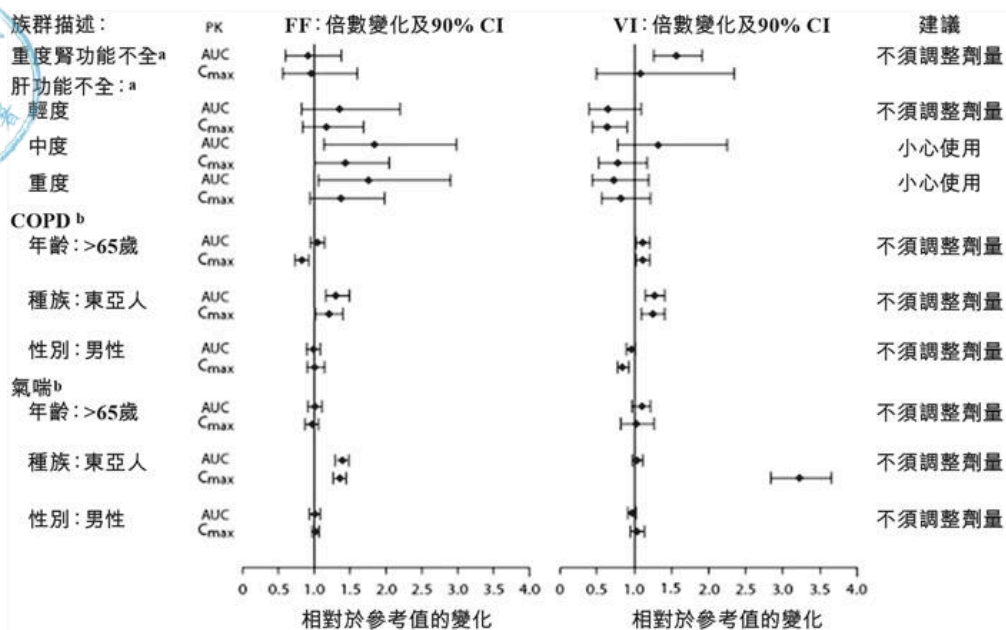
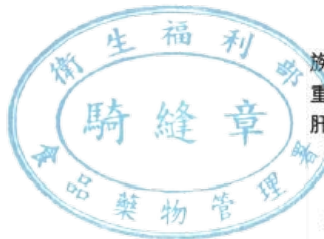
排泄：

Fluticasone Furoate：Fluticasone furoate及其代謝物主要都是經由糞便排出體外，排泄量分別約相當於口服劑量與靜脈注射劑量的101%與90%。尿液中的排泄量分別約相當於口服劑量與靜脈注射劑量的1%與2%。在重複吸入給藥之後，血漿排除階段的半衰期平均為24小時。

Vilanterol：口服給藥之後，vilanterol主要都是經由代謝作用排除，其代謝物會排入尿液及糞便(從中分別佔約70%及30%的回收放射活性劑量)。依據吸入投予多劑vilanterol 25 mcg之後的試驗結果，COPD病人中vilanterol的血漿排除半衰期為21.3小時，而在氣喘病人中為16.0小時。

特殊族群：腎功能與肝功能不全及其它內在因素對fluticasone furoate與vilanterol之藥物動力學的影響如圖1所示。

圖1. 合併投予Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI)之後，內在因素對Fluticasone Furoate與Vilanterol之藥物動力學(PK)的影響



^a 重度腎功能不全組(CrCl<30毫升/分鐘)與健康受試者相比較的結果；輕度(Child-Pugh A級)、中度(Child-Pugh B級)和重度(Child-Pugh C級)肝功能不全組與健康受試者相比較的結果。

^b 在COPD和氣喘方面進行了下列比較：年齡是以≤65歲作為比較基準、性別是以女性作為比較基準，而種族是以白人作為比較基準。

種族族群：

Fluticasone Furoate：在日裔、韓裔及華裔健康受試者中，吸入性fluticasone furoate 200 mcg所達到的全身暴露量(AUC₍₀₋₂₄₎)要比白人高出27%至49%。在COPD或氣喘病人中也觀察到類似的差異(圖1)。不過，並無任何證據顯示這些種族中的fluticasone furoate全身暴露量較高的現象會對尿液中的腎上腺皮質素排出量或療效造成具臨床關聯性的影響。

Vilanterol：在COPD的病人中，種族對vilanterol的藥物動力學並無影響。在氣喘病人中，亞裔病人的vilanterol C_{max}據估計高於非亞裔病人的3倍，而AUC₍₀₋₂₄₎則彼此相當。然而，較高的C_{max}數值則與健康受試者中觀察到的相近。

肝功能不全病人：

Fluticasone Furoate：在連續7天重複投予fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg (重度肝功能不全組係投予100 mcg/12.5 mcg)之後，輕度、中度及重度肝功能不全病人中的fluticasone furoate全身暴露量(AUC)分別較健康受試者升高34%、83%及75% (見圖1)。在中度肝功能不全並接受fluticasone furoate/vilanterol 200 /25 mcg治療的病人中，平均血清腎上腺皮質素(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治療的病人中，平均血清腎上腺皮質素(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的最高使用劑量為100/25 mcg並應予以嚴密監視[參見特殊族群注意事項(6)]。

Vilanterol：在連續7天重複投予fluticasone furoate/vilanterol 200 /25 mcg (重度肝功能不全組係投予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₍₀₋₂₄₎)並無影響(見圖1)。

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)的病人中，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額外的臨床相關影響。

腎功能不全病人：

在重度腎功能不全的病人中，和健康受試者相比較，fluticasone furoate的全身暴露量並無升高的現象，vilanterol的全身暴露量(AUC₍₀₋₂₄₎)則要高出56% (見圖1)。在重度腎功能不全的病人中，和健康受試者相比較，並無任何證據顯示皮質類固醇或β作用劑的類別相關全身性影響(評估指標包括血清腎上腺皮質素、心跳速率及血鉀)會更大。

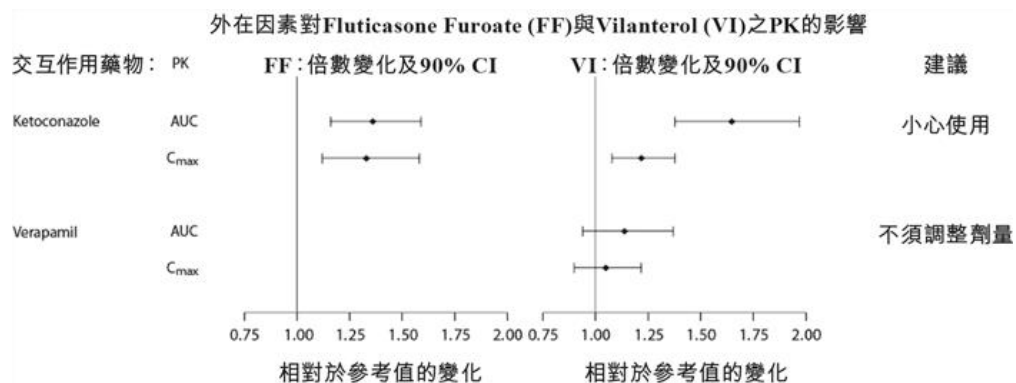
藥物交互作用試驗

合併給藥時，和單獨給藥相比較，fluticasone furoate或vilanterol的藥物動力學或藥效學皆無任何具臨床關聯性的差異。在低吸入劑量下，fluticasone furoate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 mg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% (見圖2)。Fluticasone furoate的暴露量升高會使加權平均血清腎上腺皮質素(0-24小時)降低27%。Vilanterol的暴露量升高並不會增強在心跳速率或血鉀方面的β作用劑相關全身性影響。

圖2. 以Fluticasone Furoate (FF)/Vilanterol (VI)合併投予或Vilanterol與長效型毒蕈鹼拮抗劑合併投予的方式給藥之後，併用藥物^a對Fluticasone Furoate及Vilanterol之藥物動力學(PK)的影響



^a 與安慰劑組相比較。

P-糖蛋白(P-glycoprotein)抑制劑：Fluticasone furoate與vilanterol都是P-糖蛋白(P-gp)的受質。在健康受試者中，與重複給藥(240 mg每日一次)的verapamil (一種中效的CYP3A4抑制劑及P-gp抑制劑)合併投予並不會影響vilanterol的C_{max}或AUC (見圖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。

12 臨床試驗資料

慢性阻塞性肺病

有4項試驗曾評估RELVAR ELLIPTA對肺功能(試驗1 (NCT01053988)和試驗2 (NCT01054885))及惡化現象(試驗3 (NCT01009463)和試驗4 (NCT01017952))的療效。

肺功能：

試驗1和2都是為期24週的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，其設計目的為評估RELVAR ELLIPTA對COPD病人之肺功能的療效。在試驗1中，病人於隨機分組後分別進入RELVAR

ELLIPTA 100/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg、fluticasone furoate 100 mcg、fluticasone furoate 200 mcg、vilanterol 25 mcg及安慰劑治療組。在試驗2中，病人於隨機分組後分別進入RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 50/25

mcg、fluticasone furoate 100 mcg、vilanterol 25 mcg及安慰劑治療組。所有治療的投藥方式皆為每天吸入一次。

在2,254位病人中，有70%為男性，並有84%為白人。其平均年齡為62歲，平均吸菸史為44包年(pack years)，並有54%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：14%至87%)，使用支氣管擴張劑後的平均FEV₁/FVC比值為47% (範圍：17%至88%)，平均可逆性百分比為14% (範圍：-41%至152%)。

這兩項試驗的聯合主要療效評估指標皆為第168天時的投藥後加權平均FEV₁ (0至4小時)，以及第169天之低谷FEV₁ (第168天投予最後一劑的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。針對fluticasone furoate/vilanterol合併療法與fluticasone furoate的加權平均FEV₁值進行比較，藉以評估vilanterol對RELVAR ELLIPTA的助益。針對fluticasone furoate/vilanterol合併療法與vilanterol的低谷FEV₁進行比較，藉以評估fluticasone furoate對RELVAR ELLIPTA的助益。

第168天時，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg在加權平均FEV₁ (0至4小時)方面所呈現的增加幅度大於安慰劑與fluticasone furoate 100 mcg (表6)。

表6. 治療6個月後之加權平均FEV₁ (0-4小時)與低谷FEV₁相較於基礎值的最小平方平均變化

治療藥物	N	加權平均FEV ₁ (0-4小時) ^a (毫升)			低谷FEV ₁ ^b (毫升)	
		相較於下述的差異			相較於下述的差異	
		安慰劑 (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)	安慰劑 (95% CI)	Vilanterol 25 mcg (95% CI)
試驗1						
RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg	204	214 (161, 266)	168 (116, 220)	—	144 (91, 197)	45 (-8, 97)
RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg	205	209 (157, 261)	—	168 (117, 219)	131 (80, 183)	32 (-19, 83)
試驗2						
RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg	206	173 (123, 224)	120 (70, 170)	—	115 (60, 169)	48 (-6, 102)

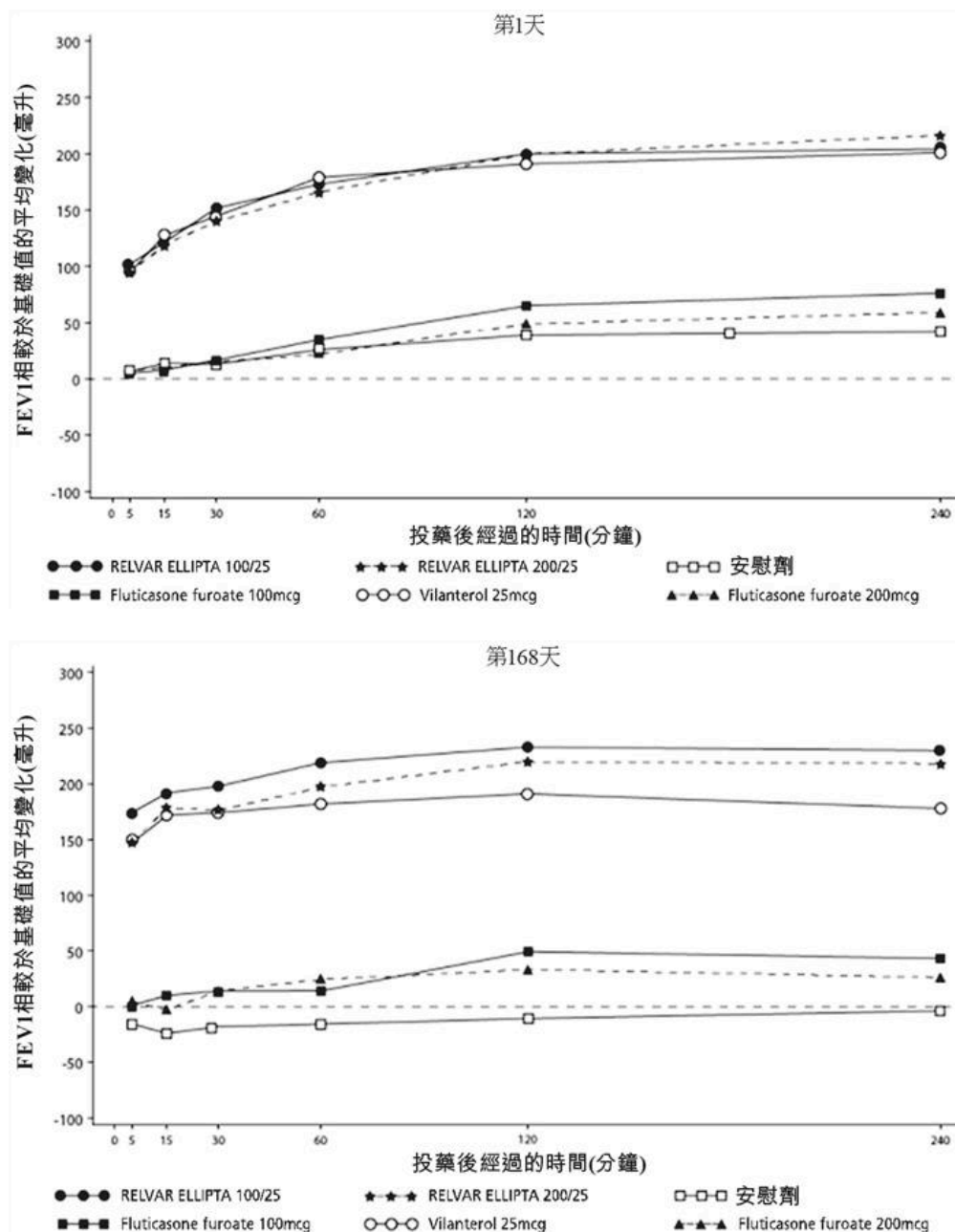
FEV₁=1秒用力呼氣量。

^a 第168天。

b 第169天。

於投藥前及投藥後4小時進行系列肺量計評估。試驗1第1天及第168天的評估結果如圖3所示。在試驗2 (未顯示)中也觀察到類似的結果。

圖3. 第1天及第168天之投藥後系列FEV₁ (0-4小時，毫升)相較於基礎值的原始平均變化



第二項聯合主要評估指標為最後治療日後之低谷FEV₁相較於基礎值的變化。在第169日時，試驗1和2都顯示各劑量之fluticasone furoate/vilanterol合併療法的低谷FEV₁都有顯著較安慰劑組增加的現象(表6)。RELVAR ELLIPTA 100 /25 mcg與vilanterol的比較並未達到統計顯著(表6)。

試驗1和2也將FEV₁設定為次要指標並進行評估。尖峰FEV₁的定義為第1天投予第1劑試驗藥物後4小時內所記錄的最大投藥後FEV₁ (於5、15和30分鐘及1、2和4小時所記錄的檢測結果)。這兩項試驗也比較RELVAR ELLIPTA 100 /25 mcg治療組與安慰劑組其尖峰FEV₁相較於基礎值之

平均變化(分別為152與139毫升)的差異。在接受RELVAR ELLIPTA 100 /25 mcg治療的病人中，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16分鐘。

惡化現象：試驗3和4皆為隨機、雙盲、52週試驗，其設計目的為評估RELVAR ELLIPTA對中度及重度COPD惡化之發生率的療效。所有病人都先在4週導入期間接受fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg每日兩次的治療，然後經隨機分配進入下列其中一個治療組：RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 50/25 mcg或vilanterol 25 mcg。

這兩項試驗的主要療效評估變量皆為中度/重度惡化(exacerbations)的年發生率。另外也針對fluticasone furoate/vilanterol合併療法與vilanterol進行比較，藉以評估fluticasone furoate對RELVAR ELLIPTA的助益。在這2項試驗中，惡化的定義為2種以上的主要症狀(呼吸困難、痰量及膿痰)出現惡化的現象，或任一種主要症狀出現惡化的現象並同時出現下列任一種次要症狀：連續至少2天的喉嚨痛、感冒(流鼻水及/或鼻塞)、無其他導因的發燒、以及咳嗽或喘鳴增加。COPD惡化的現象如果須使用全身性皮質類固醇及/或抗生素治療，即視為中度惡化，如果須住院治療，即視為重度惡化。

試驗3和4共包含3,255位病人，其中有57%為男性，並有85%為白人。其平均年齡為64歲，平均吸菸史為46包年(pack years)，並有44%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45% (範圍：12%至91%)，使用支氣管擴張劑後的平均FEV₁/FVC比值為46% (範圍：17%至81%)，這表示病人族群的氣道阻塞程度為中度至極重度受損。平均可逆性百分比為15% (範圍：-65%至313%)。

在這兩項試驗中，和vilanterol相比較，使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療之病人中的中度/重度COPD惡化年發生率都較低(表7)。

表7. 中度及重度慢性阻塞性肺病惡化

治療藥物	N	平均年發生率 (惡化/年)	與Vilanterol相 比較的比率	95% CI
試驗3				
RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg	403	0.90	0.79	(0.64, 0.97)
RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg	409	0.79	0.69	(0.56, 0.85)
Fluticasone furoate/vilanterol 50/25 mcg	412	0.92	0.81	(0.66, 0.99)
Vilanterol 25 mcg	409	1.14	—	—
試驗4				
RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg	403	0.70	0.66	(0.54, 0.81)



RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg	402	0.90	0.85	(0.70, 1.04)
Fluticasone furoate/vilanter ol 50/25 mcg	408	0.92	0.87	(0.72, 1.06)
Vilanterol 25 mcg	409	1.05	—	—

藥物比較試驗

過去曾進行三項為期12週的隨機、雙盲、雙虛擬試驗，以比較RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg 每天一次與fluticasone propionate/salmeterol 250 /50 mcg每天兩次這兩種療法，藉此評估RELVAR ELLIPTA在COPD病人中對連續肺功能檢測結果的療效。各項試驗的主要評估指標是加權平均FEV₁ (0至24小時)在第84天時相較於基礎值的變化。

在試驗5 (NCT01323634)的519名病人中，64%為男性且97%為白人；平均年齡為61歲；平均吸菸史為40包年(pack years)，並有55%經確認目前仍在吸菸。在篩檢時，使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計FEV₁百分比為48% (範圍：19%至70%)、平均(SD) FEV₁/FVC比值為0.51 (0.11)、而平均可逆性百分比為11% (範圍：-12%至83%)。而使用fluticasone propionate/salmeterol 250 /50 mcg的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計FEV₁百分比為47% (範圍：14%至71%)、平均(SD) FEV₁/FVC比值為0.49 (0.10)、平均可逆性百分比為11% (範圍：-13%至50%)。

在試驗6 (NCT01323621)的511名病人中，68%為男性且94%為白人；平均年齡為62歲；平均吸菸史為35包年(pack years)，並有52%經確認目前仍在吸菸。在篩檢時，使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計FEV₁百分比為48% (範圍：18%至70%)、平均(SD) FEV₁/FVC比值為0.51 (0.10)，平均可逆性百分比為12% (範圍：-56%至77%)。而使用fluticasone propionate/salmeterol 250 /50 mcg的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計FEV₁百分比為49% (範圍：15%至70%)、平均(SD) FEV₁/FVC比值為0.50 (0.10)、平均可逆性百分比為12% (範圍：-66%至72%)。

在試驗7 (NCT01706328)的828名病人中，72%為男性且98%為白人；平均年齡為61歲；平均吸菸史為38包年(pack years)，並有60%經確認目前仍在吸菸。在篩檢時，使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計FEV₁百分比為48% (範圍：18%至70%)、平均(SD) FEV₁/FVC比值為0.52 (0.10)、平均可逆性百分比為12% (範圍：-26%至84%)。而使用fluticasone propionate/salmeterol 250 /50 mcg的治療組，使用支氣管擴張劑後的平均預計FEV₁百分比為48% (範圍：16%至70%)、平均(SD) FEV₁/FVC比值為0.51 (0.10)、平均可逆性百分比為12% (範圍：-15%至67%)。

在試驗5中，加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的平均(SE)變化，在RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組內為174 (15)毫升，而fluticasone propionate/salmeterol 250 /50 mcg組內為94 (16)毫升(療法間差異：80毫升；95% CI：37, 124；*P*<0.001)。在試驗6和試驗7中，加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的平均(SE)變化，在RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組內分別為142 (18)毫升和168 (12)毫升，而fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg組內

分別為114 (18)毫升和142 (12)毫升(試驗6的療法間差異：29毫升；95% CI：-22, 80； $P = 0.267$ ；試驗7的療法間差異：25毫升；95% CI：-8, 59； $P = 0.137$)。

死亡率試驗

有一項隨機、雙盲、多中心、跨國試驗(NCT01313676)曾前瞻性地評估RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的療效，並和安慰劑進行存活期方面的比較。這項試驗是一項事件驅動性(event-driven)試驗，並且是對病人持續追蹤至有足夠的死亡病例為止。在這項試驗中，共有16,568位40至80歲的病人分別接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg ($n=4,140$)、fluticasone furoate 100 mcg ($n=4,157$)、vilanterol 25 mcg ($n=4,140$)或安慰劑($n=4,131$)的治療。病人均接受最長達4年的治療，中位治療時間為1.5年。就所有的治療組而言，存活期終點指標方面的中位追蹤時間為1.8年。所有的病人都患有氣流中度受限($FEV_1 \geq 50\%$ 但 $\leq 70\%$ 預計值)的COPD，並且都有心血管疾病的病史或風險。主要的終點指標為所有導因的死亡。次要的療效終點指標包括 FEV_1 降低速率、中度/重度COPD惡化的年發生率、以及健康相關生活品質(評估指標為針對COPD病人的聖喬治呼吸問卷(SGRQ-C))。

存活期：和安慰劑相比較，使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療時的存活期並未獲得明顯的改善(風險比率：0.88；95% CI：0.74，1.04)。RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組中的死亡率為每100個病人-年3.1例，安慰劑組為3.5例，fluticasone furoate組為3.2例，vilanterol組為3.4例。

肺功能：在以 FEV_1 為評估指標的肺功能降低速率方面，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組的治療中估算結果較安慰劑組減慢了8毫升/年(95% CI：1，15)。

惡化：和安慰劑相比較，使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療可使中度/重度惡化的治療中年發生率降低29% (95% CI：22，35)。使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療可使中度/重度惡化的年發生率較fluticasone furoate組降低19% (95% CI：12，26)，較vilanterol組降低21% (95% CI：14，28)。在RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組中，治療中之中度/重度惡化的年發生率為0.25，安慰劑組為0.35，fluticasone furoate組為0.31，vilanterol組為0.31。

和安慰劑相比較，使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療可使重度惡化(亦即須住院治療)的治療中年發生率降低27% (95% CI：13，39)。使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療可使須住院治療之惡化的治療中年發生率較fluticasone furoate組降低11% (95% CI：-6，25)，較vilanterol組降低9% (95% CI：-8，24)。

健康相關生活品質：聖喬治呼吸問卷(SGRQ)是一種針對特定疾病的病人報告式評估工具，評估的項目包括症狀、活動能力、以及對日常生活的影響。本試驗所使用的是SGRQ-C問卷，這是一種由原始SGRQ問卷衍生而來的簡版問卷。為了進行報告，評估的結果都轉換成SGRQ模式。在涵蓋4,443位病人的子群中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組的一年治療中SGRQ療效反應率(定義為評分變化達4 以上(閾值))為49%，安慰劑組為47%，fluticasone furoate組為48%，vilanterol組為48% (RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg與安慰劑相比較的勝算比為1.18；95% CI：0.97, 1.44)。

氣喘

成人病人

RELVAR ELLIPTA用於氣喘維持治療的療效係以4項隨機、雙盲、平行分組臨床試驗(試驗8 [NCT01165138]、試驗9 [NCT01686633]、試驗10 [NCT01134042]和試驗12 [NCT01086384]的資料為依據。雖然這4項試驗也收錄了12至17歲的兒童病人，但這些試驗僅支持對成人的療效[參見特殊族群注意事項(6)]。此外，這些試驗包括了以經口吸入方式接受RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg每日一次治療的病人，但這並非12歲以上兒童病人的核准建議劑量[參見用法及用量(3)]。試驗8、9和10的設計目的為針對病情在原本所使用之ICS或含有一

種ICS加一種LABA之合併療法的治療下仍未獲得控制的病人評估RELVAR ELLIPTA每日一次的安全性和療效。試驗12 (24至76週惡化試驗) 的設計目的為證實使用RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療，相較於fluticasone furoate 100 mcg，可明顯降低氣喘惡化的風險，評估指標為首次發生氣喘惡化的時間。此項試驗係收錄在進入試驗前一年內曾發生一或多次氣喘惡化的病人。這4項試驗和藥物比較試驗(試驗13，NCT01147848)的人口統計學特性如表8所示。

表8. 氣喘試驗8、9、10、12和13的人口統計學特性

指標	試驗8 n = 609	試驗9 n = 1,039	試驗10 n = 586	試驗12 n = 2,019	試驗13 n = 806
所有病人的平均年齡(歲) (範圍)	40 (12, 84)	46 (12, 82)	46 (12, 76)	42 (12, 82)	43 (12, 80)
成人病人的平均年齡(歲) (範圍)	44 (18, 84)	48 (18, 82)	47 (18, 76)	46 (18, 82)	46 (18, 80)
女性(%)	58	60	59	67	61
白人(%)	84	88	84	73	59
氣喘罹患時間 (年)	12	18	16	16	21
從未吸菸 ^a (%)	N/A	84	N/A	86	81
基礎期的用藥 前FEV ₁ (L)	2.32	1.97	2.15	2.20	2.03
基礎期的平均 預計FEV ₁ 百 分比(%)	70	62	67	72	68
可逆性百分比	29	30	29	24	28
絕對可逆性 (毫升)	614	563	571	500	512

^a 試驗未收錄目前吸菸者；過往吸菸者的吸菸史低於10包/年。

試驗8、9、10都是為期12或24週的試驗，評估RELVAR ELLIPTA對於氣喘病人之肺功能的療效。在試驗8中，病人隨機分組進入RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg、fluticasone furoate 100 mcg或安慰劑組。在試驗9中，病人隨機分組進入RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200/25mcg或fluticasone furoate 100 mcg組。在試驗10中，病人隨機分組進入RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg、fluticasone furoate 200 mcg或fluticasone propionate 500 mcg組。所有治療的投藥方式皆為每天吸入一次，但fluticasone propionate例外，為每天兩次。正在使用一種ICS或一種ICS加上一種LABA (ICS的劑量依試驗和氣喘嚴重度不同而異)

的病人會先進入一段4週的導入期，並於導入期間停用LABA治療。導入期間通報出症狀和/或曾使用救援 β_2 腎上腺素作用劑的病人，會繼續參加試驗。

試驗8和10的聯合主要療效評估指標皆為試驗評估終點(分別為12週和24週)的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化，以及最後一劑試驗藥物約24小時後低谷FEV₁相較於基礎值的變化。試驗9的主要療效評估指標是第12週的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化，第12週時的最後一劑試驗藥物約24小時後低谷FEV₁相較於基礎值的變化則是次要評估指標。試驗評估終點時，加權平均FEV₁ (0-24小時) (毫升)及低谷FEV₁ (毫升)相較於基礎值的變化如表9所示。加權平均FEV₁ (0至24小時)是由用藥前30分鐘至用藥後5、15、30分鐘及1、2、3、4、5、12、16、20、23、24小時的連續測量。其他次要評估指標包括：相較於基礎值變化的24小時期間未使用救援藥物及24小時期間無症狀佔治療期間的百分比。

表9. 試驗評估終點時，加權平均FEV₁ (0-24小時) (毫升)及低谷FEV₁ (毫升)相較於基礎值的變化(試驗8、9、10)^a

試驗(期間) 背景療法		加權平均FEV ₁ (0-24小時) (毫升)		
		相較於下述的差異		
療法	n	安慰劑 (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)
試驗8 (12週) 低劑量至中劑量ICS，或低劑量ICS + LABA				
RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg	108	302 (178, 426)	116 (-5, 236)	—
試驗9 (12週) 中劑量至高劑量ICS，或中劑量ICS + LABA				
RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg	312	—	108 (45, 171)	—
試驗10 (24週) 高劑量ICS，或中劑量ICS + LABA				
RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg	89	—	—	136 (1, 270)
試驗(期間) 背景療法		低谷FEV ₁ (毫升)		
		相較於下述的差異		
療法	n	安慰劑 (95% CI)	Fluticasone Furoate 100 mcg (95% CI)	Fluticasone Furoate 200 mcg (95% CI)

試驗8 (12週)

低劑量至中劑量ICS，或低劑量ICS + LABA

RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg	200	172 (87, 258)	36 (-48, 120)	—
------------------------------	-----	------------------	------------------	---

試驗9 (12週)

中劑量至高劑量ICS，或中劑量ICS + LABA

RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg	334	—	77 (16, 138)	—
------------------------------	-----	---	-----------------	---

試驗10 (24週)

高劑量ICS，或中劑量ICS + LABA

RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg	187	—	—	193 (108, 277)
------------------------------	-----	---	---	-------------------

FEV₁=1秒用力呼氣量，ICS = 吸入性皮質類固醇，LABA = 長效型 β_2 腎上腺素作用劑。

^a 雖然這些試驗也收錄了12至17歲的兒童病人，但僅支持對成人的療效。

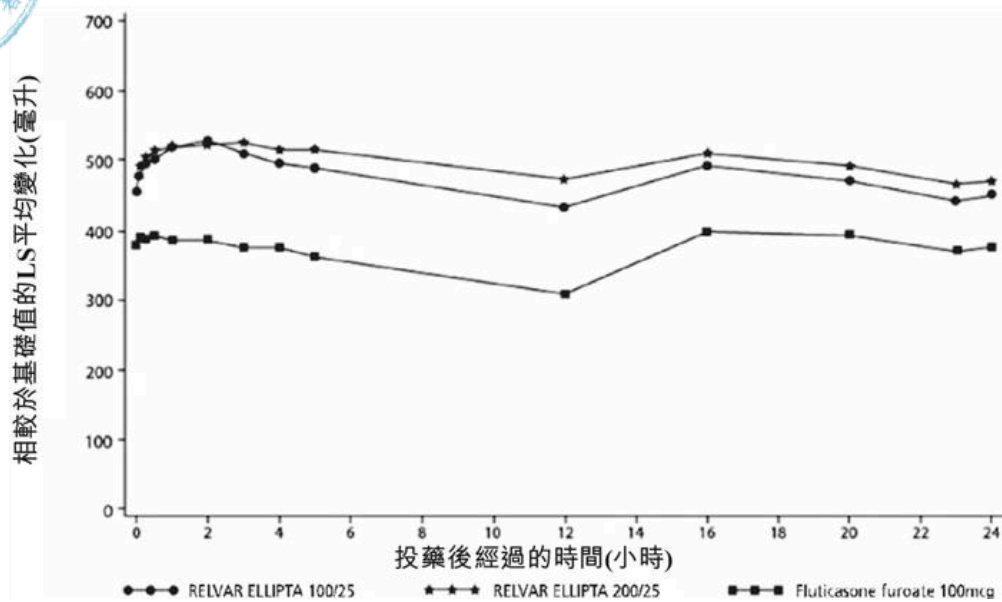
試驗8曾評估一部分病人(n = 309)的加權平均FEV₁ (0至24小時)。第12週時，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化顯著大於安慰劑組(302毫升；95% CI：178, 426； $P<0.001$) (表9)。RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化在數值上大於fluticasone furoate 100 mcg，但統計上不顯著(116毫升；95% CI：-5, 236)。第12週時，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組的低谷FEV₁相較於基礎值的變化顯著大於安慰劑組(172毫升；95% CI：87, 258； $P<0.001$) (表9)。RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的低谷FEV₁相較於基礎值的變化在數值上大於fluticasone furoate 100 mcg，但統計上不顯著(36毫升；95% CI：-48, 120)。

在試驗9中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化在第12週時顯著大於fluticasone furoate 100 mcg組(108毫升；95% CI：45, 171； $P<0.001$) (表9)。在一項敘述性分析中，第12週時RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化數值上大於RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg (24毫升；95% CI：-37, 86)。第12週時，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg組的低谷FEV₁相較於基礎值的變化顯著大於fluticasone furoate 100 mcg組(77毫升；95% CI：16, 138； $P = 0.014$) (表9)。在一項敘述性分析中，第12週時RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg的低谷FEV₁相較於基礎值的變化，在數值上大於RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg (16毫升；95% CI：-46, 77)。

在試驗10中，第24週RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg組的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化顯著大於fluticasone furoate 200 mcg組(136毫升；95% CI：1, 270； $P = 0.048$) (表9)。第24週RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg的低谷FEV₁相較於基礎值的變化，顯著大於fluticasone furoate 200 mcg (193毫升；95% CI：108, 277； $P<0.001$)。

在試驗9和10中，以最後一劑RELVAR ELLIPTA後24小時期間的加權平均FEV₁ (0至24小時) 來顯示肺功能獲得改善。在試驗8、9、10中，連續FEV₁測量自用藥前30分鐘至用藥後5、15、30分鐘及1、2、3、4、5、12、16、20、23、24小時測量。試驗9的結果已顯示於圖4。

圖4. 治療12週後，24小時內個別連續FEV₁ (毫升)評估結果相較於基礎值的最小平方(LS)的平均變化 (試驗2)^a



^a 雖然這些試驗也收錄了12至17歲的兒童病人，但這些資料僅支持對成人的療效。

在接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg (試驗9)或RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg (試驗10)的病人中，24小時期間不需使用救援藥物 β_2 腎上腺素作用劑的百分比及24小時期間無氣喘症狀的百分比相較於基礎值的改善量，都分別顯著大於接受fluticasone furoate 100 mcg或fluticasone furoate 200 mcg治療的病人。在一項敘述性分析(試驗9)中，接受RELVAR ELLIPTA 200/25 mcg的病人，其24小時期間不需使用救援藥物 β_2 腎上腺素作用劑的百分比及24小時期間無氣喘症狀的百分比相較於基礎值的改善量，在數值上優於接受RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的病人。

試驗12是一項為期24至76週的惡化事件驅動性(event-driven)試驗，目的是評估在氣喘病人中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg相較於fluticasone furoate 100 mcg，能否顯著降低氣喘惡化的風險(以首次氣喘惡化時間作為指標)。已接受低劑量至高劑量ICS(fluticasone propionate 100 mcg至500 mcg每天兩次，或等效藥物)，或低劑量至中劑量ICS併用一種LABA(fluticasone propionate/salmeterol 100 /50 mcg至250 /50 mcg每天兩次，或等效藥物)，並且曾在進入試驗前一年內，發生一或多次需要以口服型/全身性皮質類固醇治療的氣喘惡化事件，或為了治療氣喘而前往急診室就診或住院的病人，先進入一段2週導入期，並於導入期間停用LABA的治療。導入期間通報出症狀和/或曾使用救援 β_2 腎上腺素作用劑的病人，會繼續參加試驗。

主要評估指標是首次氣喘惡化經歷的時間。氣喘惡化係定義為需要使用全身性皮質類固醇治療至少3天的氣喘病情加劇事件，或因為需要以全身性皮質類固醇治療氣喘而住院或至急診室就診。氣喘惡化率是一項次要評估指標。在用以分析首次氣喘惡化時間的Cox模型中，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg相較於fluticasone furoate 100 mcg的危險比為0.795 (95% CI : 0.642, 0.985)。這代表RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療組病人相較於fluticasone furoate 100 mcg治療組病人，發生氣喘惡化的風險下降20% ($P = 0.036$)。在RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg治療組和fluticasone furoate 100 mcg治療組病人中，分別可觀察到0.14和0.19的每人年氣喘惡化率(發生率下降25% ; 95% CI : 5%, 40%)。

藥物比較試驗

試驗13是一項為期24週比較每天一次RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg和每天兩次fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg兩種療法之療效的試驗(N = 806)。接受中劑量ICS(fluticasone propionate 250 mcg每天兩次，或等效藥物)的病人先進入一段4週導入期，而且所有病人都在導入期間接受fluticasone propionate 250 mcg每天兩次的治療。主要評估指標為在第24週時，加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的變化。

RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg的加權平均FEV₁ (0至24小時)相較於基礎值的平均變化(SE)為341 (18.4)毫升，fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg則為377 (18.5)毫升(兩組差異：-37毫升；95% CI：-88, 15；P = 0.162)。

兒童病人

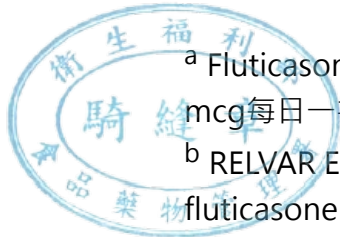
RELVAR ELLIPTA用於兒童病人之氣喘維持治療的療效係以試驗14 (NCT03248128)為依據，這是一項24週、隨機、雙盲、分層、平行分組臨床試驗。針對902位5至17歲且病情在原本所使用之ICS的治療下仍未獲得控制的兒童氣喘病人評估RELVAR ELLIPTA的療效，並和fluticasone furoate進行比較。所有的吸入劑都是每天一次在早晨給藥。在進入試驗時，病人都有至少6個月的氣喘病史，且在篩選之前都曾接受至少4週的穩定氣喘治療。病人使用支氣管擴張劑前的FEV₁必須為預計正常值的>50%至≤100%，且在吸入2至4次albuterol噴霧吸入劑(或接受1次albuterol溶液噴霧治療)後15至40分鐘內的FEV₁可逆性確定≥12%。排除條件包括有危及生命之氣喘病史或發生任何須使用口服皮質類固醇(篩選前6週內)、全身性或長效型皮質類固醇(篩選前3個月內)、或掛急診或住院治療(篩選前6個月內)的氣喘惡化。

病人先進入一段為期4週的開放性導入期，在此期間，所有病人都接受fluticasone propionate 100 mcg每天兩次的治療。在導入期的最後一週通報出現症狀及/或使用救援β₂作用劑的病人可繼續參與試驗，並按年齡分層。12至17歲的兒童病人(n=229)依1:1的比例隨機分配進入RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg每日一次組(n=117)或fluticasone furoate 100 mcg每日一次組(n=112)。5至11歲的兒童病人(n=673)依1:1的比例隨機分配進入fluticasone furoate/vilanterol 50/25 mcg每日一次組(n=337)或fluticasone furoate 50 mcg每日一次組(n=336)。主要評估指標為第12週的加權平均FEV₁ (0至4小時)。在這902位病人中，平均年齡為10.0歲，61%為男性，73%為白人，8%為非裔美國人，6%為美洲印第安人或阿拉斯加原住民，6%為亞洲人，7%為其他種族。主要評估指標加權平均FEV₁ (0至4小時)的肺功能改善效果如表10所示。

表10. 5至17歲病人(意圖治療族群)的第12週加權平均FEV₁ (0-4小時) (毫升)

主要評估指標	Fluticasone Furoate ^a (N=448)	RELVAR ELLIPTA ^b (N=454)
加權平均FEV ₁ (0-4小時) (毫升)	n = 397	n = 394
LS平均值	1999	2081
LS平均值變化(SE)	323 (16.4)	406 (16.5)
相較於fluticasone furoate的差異		83
(95% CI)		(37, 129)

FEV₁=1秒用力呼氣量，LS=最小平方，SE=標準誤差。



^a Fluticasone furoate的劑量為12至17歲兒童病人100 mcg每日一次，5至11歲兒童病人50 mcg每日一次。

^b RELVAR ELLIPTA的劑量為12至17歲兒童病人100/25 mcg每日一次，5至11歲兒童病人fluticasone furoate/vilanterol 50/25 mcg每日一次。

在12至17歲兒童病人中，在第12週的LS平均值相較於基礎值的變化方面，RELVAR ELLIPTA 100/25 mcg和fluticasone furoate 100 mcg相比較的差異為106毫升(95% CI：-8, 220)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

塑膠製Ellipta吸入器的組成包括一個淺灰色的主體、一個淡藍色的吸口蓋、以及一個劑量計數器，並盛裝在一個裝有一包乾燥劑的鋁箔藥盒中。此藥盒係以一層可撕開的鋁箔封蓋密封。

此吸入器中裝有兩條送藥帶，每條送藥帶上有14或30個整齊分佈的貯藥囊，每一個貯藥囊中裝有一劑白色藥粉。

13.2 效期

請參閱外盒包裝。

13.3 儲存條件

請貯存於30°C以下的環境

13.4 儲存注意事項

自藥盒中取出之後，本品最久可存放：

1個月；在30°C以下的環境

14 病人使用須知

病人諮詢須知

應囑咐病人詳閱衛生福利部核准的病人仿單(病人須知及使用說明)。

嚴重氣喘相關事件

應告知氣喘病人，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和LABA併用時，如RELVAR ELLIPTA時，發生這些事件的風險並不會明顯升高。[參見警語及注意事項(5)。]

非供急性症狀使用

應告知病人，RELVAR ELLIPTA並非用來緩解COPD或氣喘的急性症狀，不可因此而使用額外的劑量。建議病人使用吸入性短效型 β_2 作用劑(如albuterol)來治療急性症狀。應為病人提供此類藥物，並指導他們應如何使用。

應囑咐病人，如果他們發生下列任何狀況，應立即就醫：

- 吸入性短效型 β_2 作用劑的效用減弱
- 必須比平常使用更多次吸入性短效型 β_2 作用劑
- 醫師判定肺功能明顯下降

應囑咐病人，不可在沒有醫師指導的情況下停止使用RELVAR ELLIPTA治療，因為停藥之後，症狀可能會復發。[參見警語及注意事項(5)。]

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和氣喘的長效型 β_2 作用劑(LABA)。[參見警語及注意事項(5)。]

口咽念珠菌病

應告知病人，有些病人曾發生口腔及咽部白色念珠菌局部感染。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 RELVAR ELLIPTA 治療，但有時可能必須在嚴密的醫療監督下暫時中斷RELVAR ELLIPTA的治療。應囑咐病人在吸藥後用水漱口，且不可吞下，以幫助降低發生鵝口瘡的風險。[參見警語及注意事項(5)。]

肺炎

COPD病人發生肺炎的風險會較高；應囑咐病人，如果出現肺炎的症狀，應和他們的醫療照護人員聯繫。[參見警語及注意事項(5)。]

免疫抑制和感染風險

應警告正在使用免疫抑制劑量之皮質類固醇的病人避免暴露於水痘或麻疹感染環境，如果暴露於感染環境，應立即向醫師諮詢。應告知病人，既有的結核病；黴菌、細菌、病毒或寄生蟲感染；或眼部單純疱疹可能會惡化。[參見警語及注意事項(5)。]

腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制

應告知病人，RELVAR 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，應告知病人，在從全身性皮質類固醇轉換成本藥期間和之後，曾有因腎上腺功能不足而死亡的病例。如果要轉換成RELVAR ELLIPTA，病人應逐步緩慢減少全身性皮質類固醇的用量。[參見警語及注意事項(5)。]

反常性支氣管痙攣

和其他的吸入性藥物一樣，RELVAR 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RELVAR ELLIPTA，並和他們的醫療照護人員聯繫。[參見警語及注意事項(5)。]

過敏反應，包括全身性過敏

應告知病人，投予RELVAR 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)。如果發生此類反應，應指示病人停用RELVAR 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過敏性反應的報告；因此，嚴重乳蛋白過敏的病人不可使用RELVAR ELLIPTA。[參見警語及注意事項(5)。]

骨質密度降低

應告知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。[參見警語及注意事項(5)。]

生長速率下降

應告知病人，對兒童病人使用經口吸入性皮質類固醇(包括fluticasone furoate)時，可能會導致生長速率下降。醫師應密切追蹤透過任何途徑使用皮質類固醇之兒童的生長情形。[參見警語及注意事項(5)。]

青光眼與白內障

應告知病人，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；應考慮定期進行眼科檢查。[參見警語及注意事項(5)。]

使用 β_2 作用劑治療的相關風險

應告知病人與 β_2 作用劑相關的不良反應，如心悸、胸痛、心跳速率加快、顫抖或緊張。應囑咐病人，如果出現任何這些徵兆和症狀，應立即向醫療照護人員諮詢。[參見警語及注意事項(5)。]

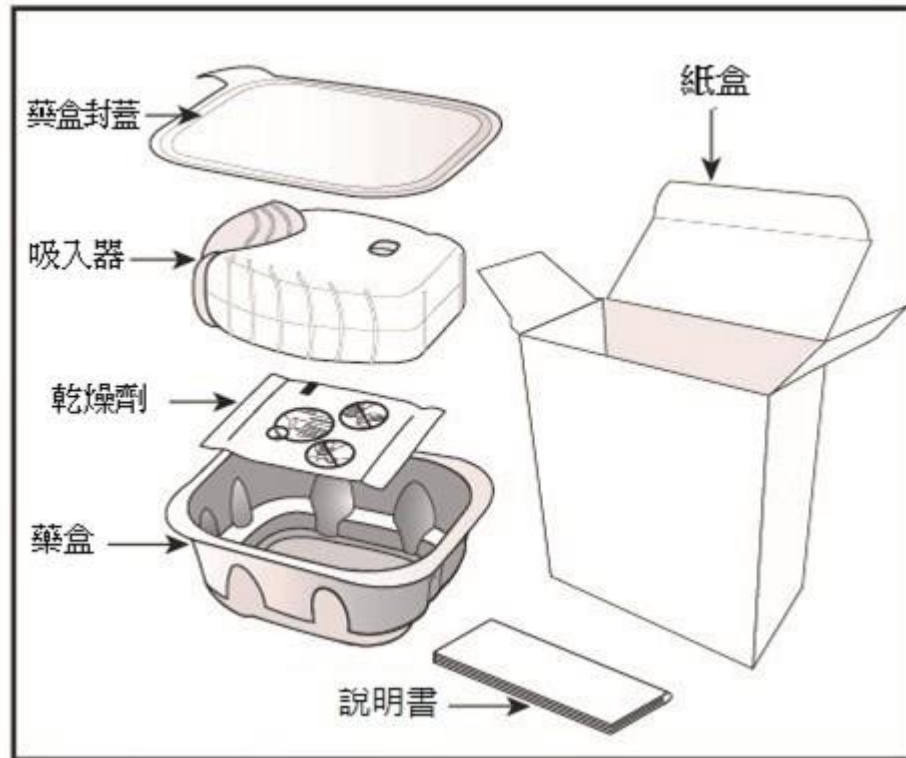
【使用及操作說明】

僅可經口吸入。

在您開始使用之前，請詳閱以下說明：

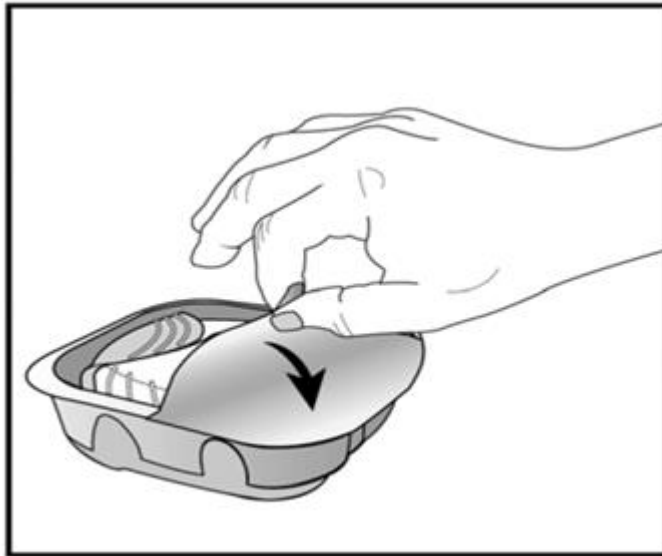
- 如果您將吸口蓋打開再關上，但又未吸入藥物，您會浪費掉該劑藥物。
- 該劑浪費掉的藥物會被密封在吸入器內部，但沒辦法再供使用。
- 不可能會意外地一次吸入兩倍或過多的藥物劑量。

您的潤娃易利達乾粉吸入器

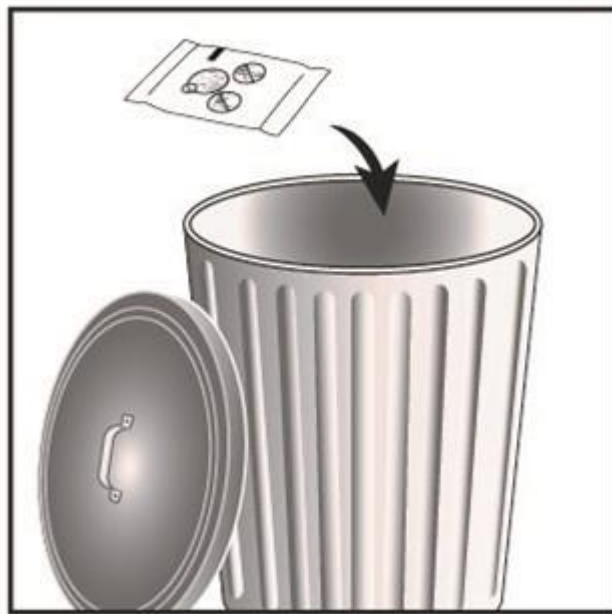


如何使用您的吸入器

- 潤娃易利達係盛裝在一個鋁箔藥盒中。
- 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

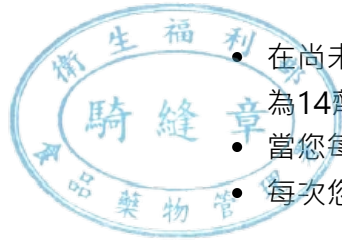


圖二

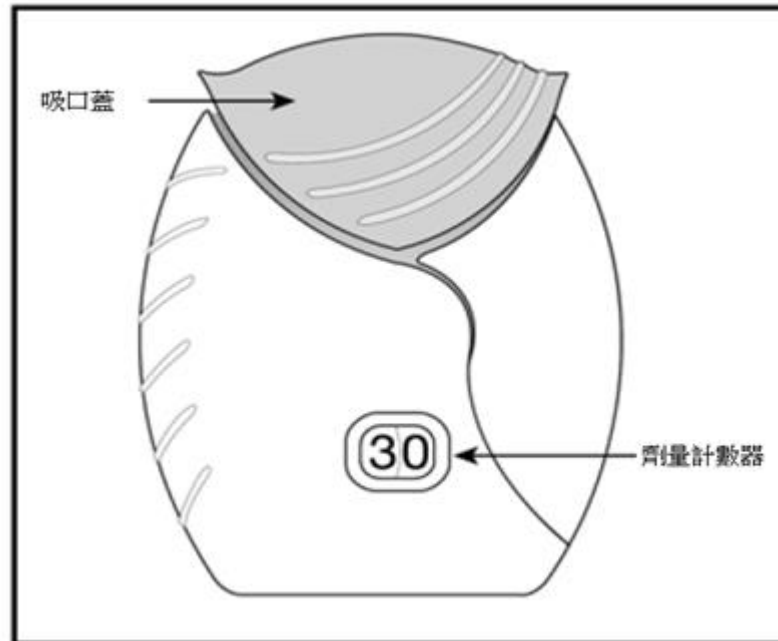
重要資訊：

- 您的吸入器含有30劑(如果您使用醫院用包裝或樣品包裝為14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。

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(如果您使用醫院用包裝或樣品包裝為14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。



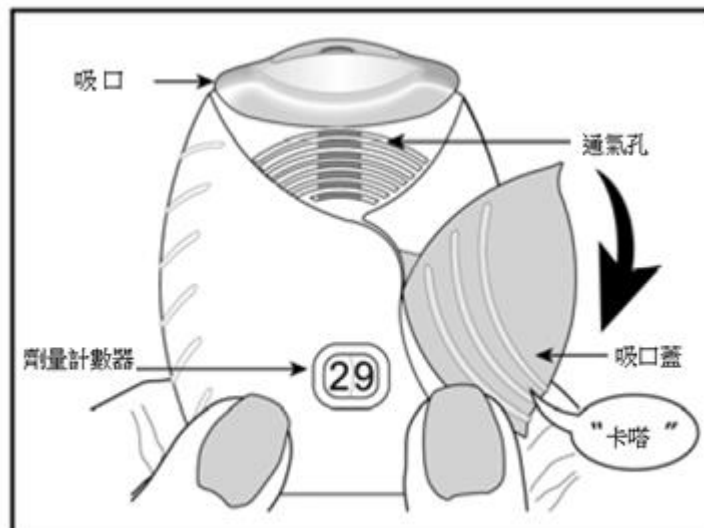
圖三

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。

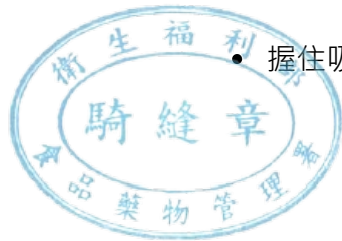
步驟一：打開吸入器的吸口蓋。參見圖四。

- 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。

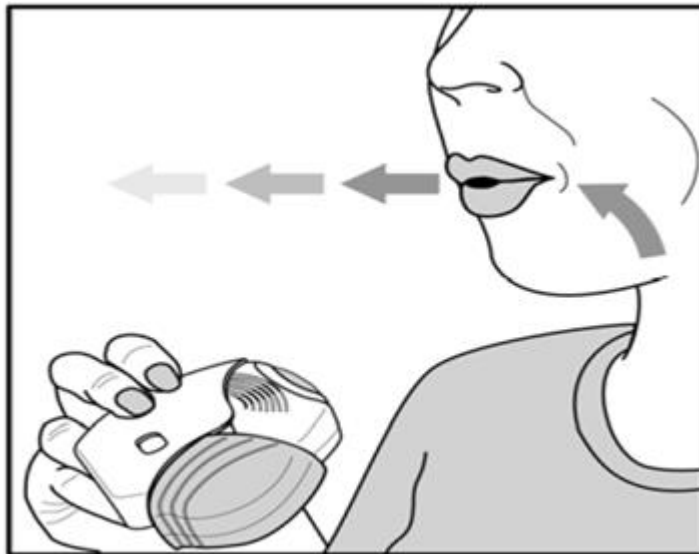


圖四

步驟二：呼氣。參見圖五。



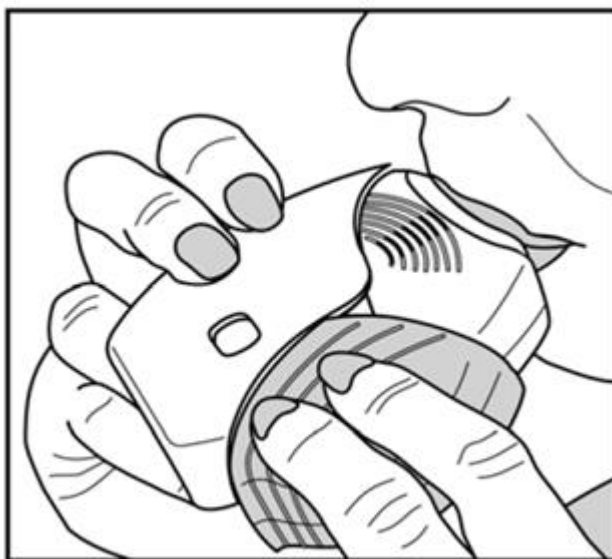
- 握住吸入器，但不要靠近您的口部，然後盡量呼氣。切勿將氣吹入吸口。



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。



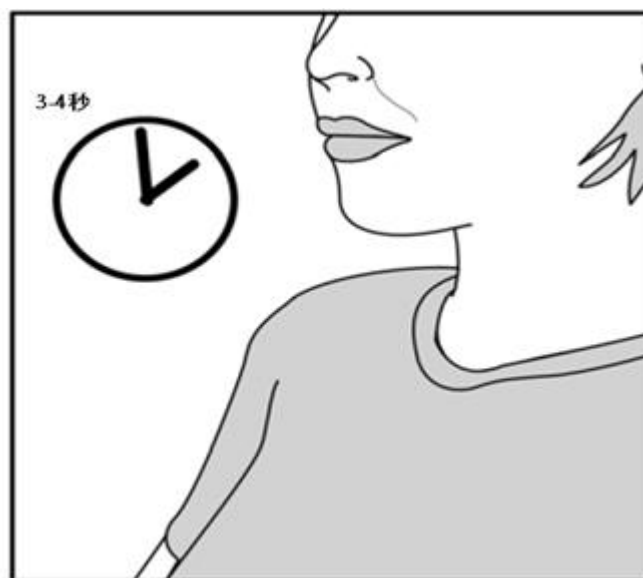
圖六

切勿讓您的手指擋住通氣孔。參見圖七。



圖七

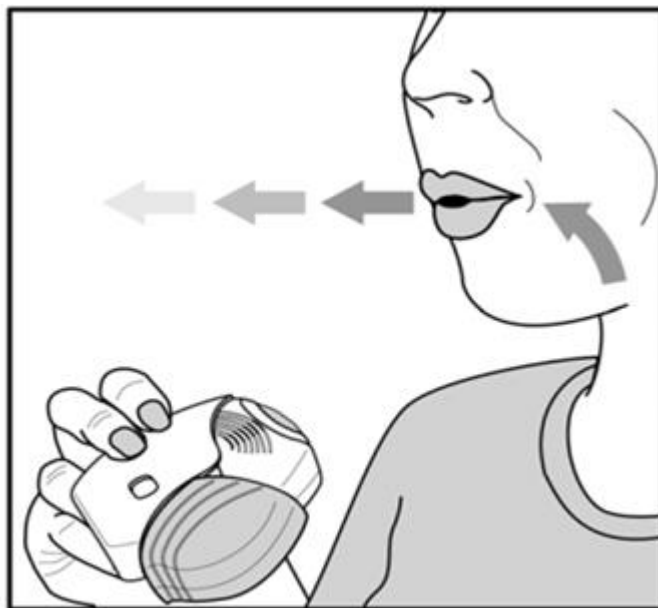
- 將吸入器自您的口中移開。盡可能摒住這口氣，至少3-4秒(或在您舒適的前提下盡量摒住這口氣)。參見圖八。



圖八

步驟四：慢慢輕輕地呼氣。參見圖九。

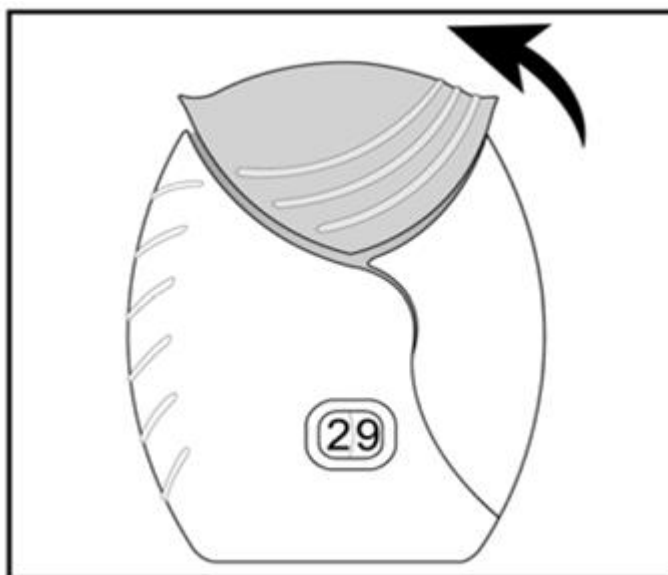
- 您可能無法嚐到或感覺到藥物，即使在您正確使用吸入器的情況下也是如此。
- 如果您沒有感覺到或嚐到藥物，切勿吸入另一劑量。



圖九

步驟五：關閉吸入器。參見圖十。

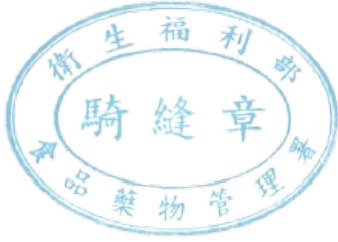
- 在關上吸口蓋之前，如有需要您可以清潔吸口，請使用乾面紙。但不需要常態性的清潔。
- 將吸口蓋向上滑動，直到蓋住整個吸口。



圖十

步驟六：漱洗口腔。參見圖十一。

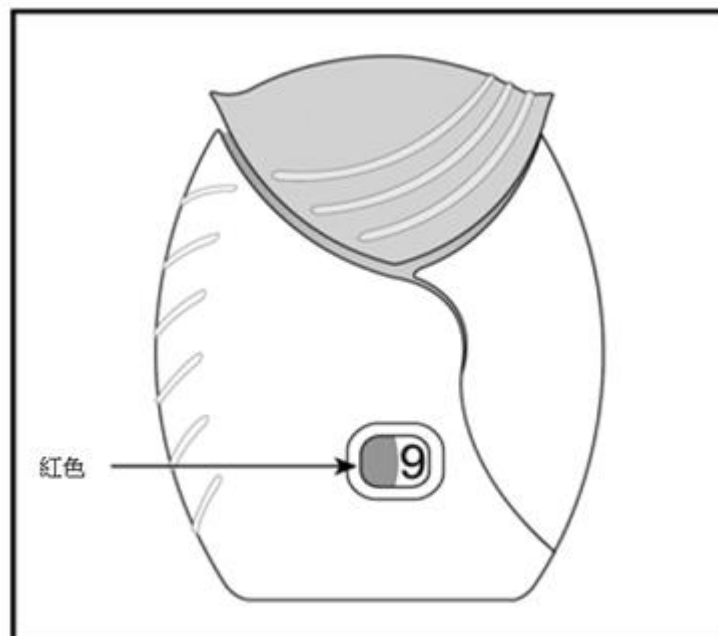
- 使用吸入器後，以水漱洗口腔，並把水吐出。**請勿吞入水。**



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。

15 其他

版本編號：TW05 (USPI 11/2024)

版本日期：2024年11月

*Relvar Ellipta*是與Innoviva公司合作開發的產品。

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies

©2026 GSK group of companies or its licensor

115.04.13



製造廠

GlaxoSmithKline LLC

裕利股份有限公司

1011 North Arendell Avenue, Zebulon, North Carolina
27597, USA

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

台北市忠孝西路1段66號23樓