



## 荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司 書函

機關地址：10018 台北市忠孝西路一段 66 號 23 樓  
聯絡人：謝佳燁 (02)2381-8866  
電子郵件信箱：alex.x.hsieh@gsk.com

受文者：裕利股份有限公司

發文日期：中華民國 113 年 7 月 1 日  
發文字號：GSK 113091 號

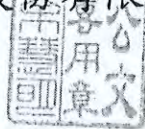
主旨：通知本公司藥品衛部藥輸字第 027395 號「肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑 (Trelegy Ellipta 92/55/22 mcg Inhalation Powder)」產品仿單相關變更事宜

說明：

- 一、仿單內容新增不良反應的描述，其變更內容請見追蹤修訂版仿單(附件一)，相關變更已由TFDA核准。
- 二、特請貴單位協助轉知該產品之變更事宜，懇請持續支持為禱。

荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

負責人：余慧明



第 1 / 1 頁

肺樂喜易利達 92/55/22 mcg 乾粉吸入劑

TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg Inhalation Powder



衛部藥輸字第 027395 號  
須由醫師處方使用

## 1 性狀

### 1.1 有效成分及含量

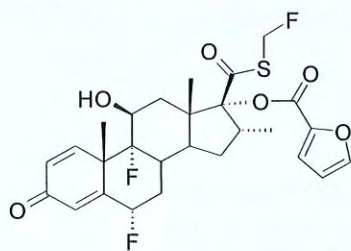
每劑含 100 mcg fluticasone furoate、62.5 mcg umeclidinium 與 25 mcg vilanterol (100/62.5/25 mcg)，以上為調配劑量。這相當於遞送劑量 fluticasone furoate 92 mcg、umeclidinium 55 mcg 及 vilanterol 22 mcg。

除非另外註明，否則下文中所提及的 TRELEGY ELLIPTA 或 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 的劑量皆指調配劑量 (100/62.5/25 mcg)。

此外，文中所提及 Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 200/62.5/25 mcg 亦為調配劑量。

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

Fluticasone furoate 是一種合成的三氟化皮質類固醇，其化學名為(6 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-6,9-difluoro-17-[[[(fluoro-methyl)thio]carbonyl]-11-hydroxy-16-methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylate，其化學結構如下：

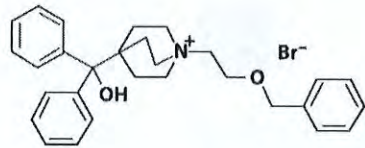


Fluticasone furoate 是一種白色粉末，其分子量為 538.6，實驗式為 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S。本品幾乎不溶於水。

Umeclidinium bromide 的化學名為 1-[2-(benzyloxy)ethyl]-4-(hydroxydiphenylmethyl)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromide，其化學結構如下：

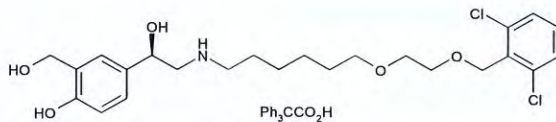






Umeclidinium bromide 是一種白色粉末，其分子量為 508.5，實驗式為  $C_{29}H_{34}NO_2 \cdot Br$  (四級胺溴化物)。本品極微溶於水。

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  $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$ 。本品幾乎不溶於水。

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，每劑 TRELEGY ELLIPTA 可遞送 92 mcg 的 fluticasone furoate、55 mcg 的 umeclidinium 與 22 mcg 的 vilanterol。在體外試驗條件下，以 30、60 及 90 升/分鐘的氣流速率進行試驗時，在 4 秒的時間內，就個別成分而言，TRELEGY ELLIPTA 都可遞送  $\geq 90\%$  的目標劑量。

在患有極重度 COPD ( $FEV_1/FVC$  [用力肺活量]  $< 70\%$  且  $FEV_1 < 30\%$  預計值) 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 65.8 升/分鐘(範圍：43.5 至 94.1 升/分鐘)。

在患有極重度氣喘的成人受試者中，透過 ELLIPTA 吸入器吸氣的平均尖峰吸氣流量為 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

TRELEGY ELLIPTA 為由淺灰色及米色構成的塑膠製吸入器，吸入器中裝有 2 條鋁箔製貯藥囊送藥帶。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 mcg) 及單水乳糖 (12.4 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 umeclidinium bromide (74.2 mcg，相當於 62.5 mcg 的 umeclidinium)、微粒化 vilanterol trifenate (40 mcg，相當於 25 mcg 的 vilanterol)、硬脂酸鎂 (75 mcg) 及單水乳糖 (12.3 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暴露出來，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

TRELEGY ELLIPTA 為由淺灰色及米色構成的塑膠製吸入器。

## 2 適應症

### 慢性阻塞性肺病維持治療

適用於已接受吸入性皮質類固醇與長效  $\beta_2$  作用劑合併治療，或已定期使用兩種吸入型長效支氣管擴張劑合併治療，而仍控制不佳的慢性阻塞性肺病(COPD)病人，以治療氣道阻塞。也適用於降低有惡化病史病人之 COPD 惡化。

### 氣喘維持治療

適用於併用吸入性長效型  $\beta_2$ -腎上腺受體作用劑和吸入性皮質類固醇治療氣喘仍控制不佳的成年病人，做為氣喘維持治療。

### 使用限制

TRELEGY 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

#### 概述

- 應每天一次以經口吸入的方式投予 1 劑 TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg。
- 吸入之後，應用水漱口，且不可吞下，這是為了幫助降低發生口咽念珠菌病的風險。
- TRELEGY ELLIPTA 應每天於相同時間投藥。每 24 小時不可使用 TRELEGY ELLIPTA 超過 1 次。
- 對老年病人、腎功能不全病人或中度肝功能不全病人，都不須調整劑量[參見藥物動力學特性(11)]。

#### 慢性阻塞性肺病維持治療的建議劑量

TRELEGY ELLIPTA 用於 COPD 維持治療的建議劑量為每日一次經口吸入 fluticasone furoate 100 mcg、umeclidinium 62.5 mcg 及 vilanterol 25 mcg (1 劑 TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg)。

- TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg 是唯一適用於治療 COPD 的劑量。
- 如果在兩劑之間出現呼吸短促的現象，應使用吸入性短效型  $\beta_2$  作用劑(救援藥物，如 albuterol)來達到立即緩解的效果。





## 氣喘維持治療的建議劑量

TRELEGY ELLIPTA 用於氣喘維持治療的建議起始劑量為每日一次經口吸入 fluticasone furoate 100 mcg、umeclidinium 62.5 mcg 及 vilanterol 25 mcg (1 劑 TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg)。

- 選擇 TRELEGY ELLIPTA 的起始劑量時，應考慮病人的病情嚴重程度；先前的氣喘療法，包括吸入性皮質類固醇(ICS)的劑量；以及病人目前的氣喘症狀控制情形與未來更加惡化的風險。
- 如果在兩劑之間出現氣喘症狀，應使用吸入性短效型  $\beta_2$  作用劑(救援藥物，如 albuterol)來達到立即緩解的效果。

## 4 禁忌

TRELEGY 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)]。
- 嚴重乳蛋白過敏，或已證實對 fluticasone furoate、umeclidinium、vilanterol 或任何賦形劑過敏[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  $\beta_2$  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。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  $\beta_2$  腎上腺素作用劑時所發生的嚴重氣喘相關事件)。

#### 使用吸入性皮質類固醇/長效型 $\beta_2$ 腎上腺素作用劑時所發生的嚴重氣喘相關事件

有 4 項大型的 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受試者評估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，並和單獨使用 ICS 相比較。其中 3 項試驗係收錄 12 歲(含)以上的成人與青少年受試者：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 項試驗則是收錄 4 至 11 歲的兒童受試者，並針對 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項成人與青少年試驗的設計目的為排除2.0的風險界限，兒童試驗的設計目的為排除2.7的風險界限。各項個別試驗都達到其預設目標，且顯示ICS/LABA的表現並不劣於單獨使用ICS。一項針對3項成人與青少年試驗所進行的綜合分析顯示，和單獨使用ICS相比較，合併使用固定劑量的LABA/ICS時，發生嚴重氣喘相關事件的風險並未明顯升高(表1)。這些試驗的設計目的並非為了排除使用ICS/LABA時(和ICS相比較)發生嚴重氣喘相關事件的所有風險。

表 1. 12 歲(含)以上之氣喘受試者的嚴重氣喘相關事件綜合分析

	ICS/LABA (n = 17,537) <sup>a</sup>	ICS (n = 17,552) <sup>a</sup>	ICS/LABA vs. ICS 風險比率 (95% CI) <sup>b</sup>
嚴重氣喘相關事件 <sup>c</sup>	116	105	1.10 (0.85, 1.44)
氣喘相關死亡	2	0	
氣喘相關插管(氣管內)	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 $\beta_2$ 腎上腺素作用劑。

<sup>a</sup> 接受隨機分組並使用至少1劑研究藥物的受試者。計劃用於分析的治療。

<sup>b</sup> 採用 Cox 比例風險模型來估算首次事件發生時間的風險比率，基礎期風險並依 3 項個別試驗進行分層。

<sup>c</sup> 於首次使用研究藥物後 6 個月內或最後一天使用研究藥物後 7 天內(視何者較晚而定)發生事件的受試者人數。受試者可能會發生 1 次或多次事件，但只有首次事件納入分析。由一個單一的盲性審查委員會來判定事件是否與氣喘相關。

兒童安全性試驗共收錄6,208位4至11歲的兒童受試者，這些受試者分別接受ICS/LABA (fluticasone propionate/salmeterol乾粉吸入劑)或ICS (fluticasone propionate乾粉吸入劑)的治療。在這項試驗中，有27/3,107位(0.9%)隨機分配至ICS/LABA組的受試者及21/3,101位(0.7%)隨機分配至ICS組的受試者發生嚴重氣喘相關事件。並未出現任何與氣喘相關的死亡病例或插管病例。根據預設的風險界限(2.7)，和ICS相比較，ICS/LABA並未明顯升高發生嚴重氣管相關事件的風險，首次事件發生時間的估計風險比率為1.29 (95% CI : 0.73, 2.27)。TRELEGY ELLIPTA並不適用於17歲(含)以下的兒童病人。

#### Salmeterol 多中心氣喘探索試驗(SMART)

一項比較 salmeterol 與安慰劑(分別添加於平常的氣喘治療中)之安全性的 28 週安慰劑對照性美國試驗顯示，接受 salmeterol 治療之受試者的氣喘相關死亡病例有增加的現象(13,176 位使用 salmeterol 治療的受試者中有 13 例，13,179 位使用安慰劑治療的受試者中有 3 例；4.37 [95% CI : 1.25, 15.34])。在 SMART 試驗中並未要求使用背景 ICS。這種氣喘相關死亡風險升高的現象一般認為是 LABA 單一療法的類別作用(class effect)。





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

如果 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 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  $\beta_2$  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  $\beta_2$  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。就 COPD 而言，TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 的每日劑量不可提高。

吸入性短效型  $\beta_2$  作用劑的用量增加是氣喘惡化的指標。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 TRELEGY ELLIPTA 不可超過每天吸入 1 次。

TRELEGY ELLIPTA 不可用於緩解急性症狀，亦即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 TRELEGY 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  $\beta_2$  作用劑來治療。

開始使用 TRELEGY ELLIPTA 治療時，應指示已在規律使用(如一日 4 次)口服用或吸入性短效型  $\beta_2$  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。處方 TRELEGY ELLIPTA 時，健康照護人員應同時處方一種吸入性短效型  $\beta_2$  作用劑，並指導病人應如何使用。

## 避免過度使用 TRELEGY ELLIPTA 及避免與其他長效型 $\beta_2$ 作用劑併用

TRELEGY 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 TRELEGY 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。

## 口咽念珠菌病

TRELEGY ELLIPTA 含有 fluticasone furoate 成分，這是一種 ICS。在使用含有 fluticasone furoate 成分之經口吸入用藥品治療的受試者中，曾有發生口腔及咽部白色念珠菌(*Candida albicans*)局部感染的報告。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 TRELEGY ELLIPTA 治療。有些病例可能須中斷使用 TRELEGY ELLIPTA。建議病人在投予 TRELEGY 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

曾有在使用吸入投予的皮質類固醇之後發生下呼吸道感染(包括肺炎)的報告。

醫師應持續注意 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 惡化相同。

在兩項針對患有COPD之受試者所進行的12週試驗中(N=824)，兩個治療組中的肺炎發生率都<1%：umeclidinium 62.5 mcg+fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg或安慰劑+fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg。有1位接受安慰劑+fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg治療的受試者發生致命性肺炎。

在一項針對患有COPD之受試者所進行的52週試驗中(N=10,355)，肺炎發生率在TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg組(n = 4,151)為8%，fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg組(n = 4,134)為7%，umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg組(n = 2,070)為5%。發生致命性肺炎的病例在接受TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg治療的受試者(n = 4,151)中有12位(每100個病人-年0.35例)，接受fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg治療的受試者(n = 4,134)中有5位(每100個病人-年0.17例)，接受umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg治療的受試者(n = 2,070)中有5位(每100個病人-年0.29例)。

在一項針對16,568位患有中度COPD與心血管疾病之受試者所進行的中位治療時間為1.5年的fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg死亡率試驗中，fluticasone furoate/vilanterol 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fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg治療的受試者、9位接受安慰劑治療的受試者、10位接受fluticasone furoate 100 mcg治療的受試者及6位接受vilanterol 25 mcg治療的受試者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)。

### 免疫抑制與感染風險

正在使用抑制免疫系統藥物的人，相較於健康個體，較容易感染傳染病。正在使用皮質類固醇的兒童或成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兒童或成人，應特別小心避免暴露。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傳播性感染的風險。TRELEGY用於兒童病人的安全性與療效尚未確立，且TRELEGY並不適用於此族群。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，可使用水痘帶狀疱疹免疫球蛋白(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。

對患有活動性或靜止期呼吸道結核病；全身性黴菌、細菌、病毒或寄生蟲感染；或眼部單純疱疹的病人，使用吸入性皮質類固醇(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(HPA)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)功能需經過數月才能恢復。

先前一直維持使用 20 毫克(含)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 TRELEGY 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)，並向他們的健康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 TRELEGY ELLIPTA 之後應緩慢停用全身性皮質類固醇。在使用 TRELEGY 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(FEV<sub>1</sub>)、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。

#### 先前被全身性皮質類固醇抑制的過敏性疾病會顯露出來

病人從全身性皮質類固醇轉換成 TRELEGY 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、嗜伊紅性疾病)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 TRELEGY ELLIPTA 中之 fluticasone furoate 的治療劑量下，並未觀察到 fluticasone furoate 對 HPA 軸造成影響的現象。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 TRELEGY 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，應依照降低全身性皮質類固醇劑量的常規步驟緩慢降低 TRELEGY ELLIPTA 的劑量，並考慮採取其他控制 COPD 或氣喘症狀的治療措施。

### 與強效細胞色素 P450 3A4 抑制劑的藥物交互作用

考慮將 TRELEGY 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增強的現象[參見交互作用(7)、藥物動力學特性(11)]。

### 反常性支氣管痙攣 (Paradoxical Bronchospasm)

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

### 過敏反應，包括全身性過敏 (Anaphylaxis)

投予 TRELEGY 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 TRELEGY 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全身性過敏反應的報告；因此，有嚴重乳蛋白過敏問題的病人不可使用 TRELEGY ELLIPTA [參見禁忌(4)、副作用/不良反應(8.3)]。

### 心血管影響

和其他的  $\beta_2$  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，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。如果發生這類影響，可能須停用 TRELEGY ELLIPTA。此外，曾有報告指出， $\beta$  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(10.2)]。曾有因過量使用吸入性擬交感神經作用藥物而死亡的報告。

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 TRELEGY 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和腦血管情況、非致命性心肌梗塞、非致命性急性心肌梗塞，和確定可歸因於心血管事件的治療中死亡)，在 TRELEGY ELLIPTA 組(n = 4,151)為每 100 個病人-年 2.2 例，fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組(n = 4,134)為每 100 個病人-年 1.9 例，umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg 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，在接受 TRELEGY ELLIPTA 治療的受試者(n = 4,151)中有 20 位(每 100 個病人-年 0.54 例)，接受 fluticasone furoate/vilanterol 治療的受試者(n = 4,134)有 27 位(每 100 個病人-年 0.78 例)，接受 umeclidinium/vilanterol 治療的受試者(n = 2,070)中有 16 位(每 100 個病人-年 0.94 例)。在一項針對 16,568 位患有中度 COPD 及心血管疾病之受試者所進行的中位治療時間為 1.5 年的 fluticasone furoate/vilanterol 死亡率試驗中，fluticasone furoate/vilanterol 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 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 治療的受試者、86 位接受安慰劑治療的受試者、80 位接受 fluticasone furoate 100 mcg 治療的受試者及 90 位接受 vilanterol 25 mcg 治療的受試者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皆為每 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 TRELEGY 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 TRELEGY 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。

### **眼部疾患**

曾有 COPD 或氣喘病人在長期使用 ICS 或併用吸入性抗膽鹼激性藥物之後發生青光眼、眼內壓升高、白內障及中心性漿液性脈絡膜視網膜病變的報告。對患有狹角性青光眼的病人，使用 TRELEGY ELLIPTA 時應謹慎。處方醫師和病人都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、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，應立即向健康照護人員諮詢。對視力發生變化或有眼內壓升高、狹角性或開角性青光眼及/或白內障病史的病人，應嚴密監視。

### **尿滯留惡化**

和所有含有抗膽鹼激性藥物成分的治療一樣，對有尿滯留問題的病人使用 TRELEGY 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，應立即向健康照護人員諮詢。

### **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 TRELEGY ELLIPTA 時應謹慎。曾有報告指出，靜脈投予相關的  $\beta_2$  腎上腺素接受體作用劑 albuterol 會使既有的糖尿病及酮酸中毒更加惡化。

### **低血鉀與高血糖**

含有  $\beta$  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)，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。 $\beta$  作用劑類的治療可能會使某些病人發生暫時性的高血糖現象。



## 對生長的影响

對兒童與青少年投予經口吸入性皮質類固醇可能會導致生長速度減慢。TRELEGY 用於兒童病人[17 歲(含)以下]的安全性與療效尚未確立，且 TRELEGY 並不適用於此族群[參見特殊族群注意事項(6.4)]。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險摘要

在對孕婦使用 TRELEGY ELLIPTA 或其個別成分(fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol)方面，目前並無足夠的資料可據以確認是否存有藥物相關風險(參見臨床考量)。在一項動物生殖研究中，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。在這項研究中所使用之 fluticasone furoate 與 vilanterol 的最高劑量分別約為 200 與 25 mcg (成人)之人類每日最高建議吸入劑量(MRHDID)的 4.5 倍與 40 倍(參見試驗資料)。對懷孕的大鼠和兔子透過吸入或皮下注射的方式投予 umeclidinium 之後，在分別約相當於人類在 62.5 mcg 之 MRHDID 劑量下所達到之暴露量的 40 倍及 150 倍的暴露量下，並未引發任何胚胎胎兒發育方面的不良影響(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

**與疾病相關的母體及/或胚胎胎兒風險：**在氣喘控制不良或僅達中度控制效果的婦女中，發生數種周產期結果的風險會升高，如母親子癲前症、新生兒早產、出生體重偏低及小於妊娠年齡。對懷孕婦女應嚴密監視，並視需要調整用藥，以維持理想的氣喘控制效果。

**分娩或生產：**只有在潛在效益超越  $\beta$  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 TRELEGY 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 fluticasone furoate、umeclidinium 及 vilanterol 的試驗。曾針對懷孕動物進行過合併投予 fluticasone furoate 與 vilanterol 及個別投予 fluticasone furoate、umeclidinium 或 vilanterol 的試驗。

**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 4.5 倍與 40 倍的 fluticasone furoate 與 vilanterol (以 mcg/m<sup>2</sup> 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 4.5 倍與相等於 MRHDID (200 mcg) 的 fluticasone furoate (以 mcg/m<sup>2</sup> 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過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 1.5 倍的 fluticasone furoate (以 mcg/m<sup>2</sup> 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。

*Umeclidinium*：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 (62.5 mcg) 之 40 倍與 150 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過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 20 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 760 倍的 vilanterol (大鼠是以 mcg/m<sup>2</sup> 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 120 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 760 或 840 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過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<sup>2</sup> 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、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。曾在投予 umeclidinium 之授乳大鼠的仔鼠的血漿中檢出 umeclidinium，這表示 umeclidinium 會出現於母體的乳汁中(參見試驗資料)。應將餵哺母乳對發育與健康的效益和母親對 TRELEGY ELLIPTA 的臨床需求，以及 fluticasone furoate、umeclidinium 或 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，這可能表示 umeclidinium 會移行進入乳汁。



## 6.4 小兒

TRELEGY ELLIPTA 用於兒童病人[17 歲(含)以下]的安全性與療效尚未確立。TRELEGY ELLIPTA 並不適用於兒童病人。

### 對生長的影響

對兒童與青少年投予經口吸入性皮質類固醇可能會導致生長速度減慢。

對照性臨床試驗顯示，ICS 可能會導致兒童生長速度減慢。在這些試驗中，生長速度的平均減慢幅度約為 1 公分/年(範圍：0.3 至 1.8 公分/年)，且似乎與劑量及暴露持續時間相關。曾在沒有實驗室證據顯示下視丘-腦下垂體-腎上腺(HPA)軸受到抑制的情況下觀察到這種影響，這表示生長速度是一個比某些常用之 HPA 軸功能試驗更為敏感的兒童全身皮質類固醇暴露指標。目前並不確知這種與經口吸入性皮質類固醇相關之生長速度減慢現象的長期影響，包括對最終成年身高的影響。

一項隨機、雙盲、平行分組、多中心、為期 1 年的安慰劑對照試驗曾評估每日一次使用 110 mcg 的 fluticasone furoate 鼻噴劑配方治療對生長速度(以身高測量器測量)的影響。受試者為 474 位青春前期的兒童(5 至 7.5 歲的女孩與 5 至 8.5 歲的男孩)。在 52 週治療期間，接受 fluticasone furoate 鼻噴劑治療之受試者的平均生長速度(5.19 公分/年)較安慰劑組(5.46 公分/年)慢。生長速度的平均減慢幅度為 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 TRELEGY ELLIPTA 的劑量，但不能排除有些老年人較為敏感的可能性。

在 COPD 試驗 1 與 2 (合併給藥試驗)中，共有 189 位 65 歲(含)以上的受試者(其中有 39 位為 75 歲(含)以上)接受 umeclidinium 62.5 mcg+fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 的治療。在 COPD 試驗 3 中，共有 2,265 位 65 歲(含)以上的受試者接受 TRELEGY ELLIPTA 的治療[其中有 565 位為 75 歲(含)以上]。在一項氣喘臨床試驗中(試驗 5)，共有 159 位 65 歲(含)以上的受試者[其中有 27 位為 75 歲(含)以上]接受 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 或 Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 200/62.5/25 mcg 的治療。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

目前尚未針對肝功能不全的病人進行過 TRELEGY ELLIPTA 的研究。個別成分的相關資料如以下的說明。

### Fluticasone Furoate/Vilanterol

和健康受試者相比較，fluticasone furoate 在肝功能不全之受試者中的全身暴露量會升高達 3 倍。肝功能不全對 vilanterol 的全身暴露量並無任何影響。對中度或重度肝功能不全的病人，最高使用劑量為 TRELEGY ELLIPTA 92/55/22 mcg (等同於調配劑量 Fluticasone





Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 100/62.5/25 mcg)。應監視病人是否出現和皮質類固醇相關的副作用[參見藥物動力學特性(11)]。

#### Umeclidinium

在中度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 7-9 分)的病人中，C<sub>max</sub> 或 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[參見藥物動力學特性(11)]。

### **6.7 腎功能不全**

目前尚未針對腎功能不全的病人進行過 TRELEGY ELLIPTA 的研究。個別成分的相關資料如以下的說明。

#### Fluticasone Furoate/Vilanterol

和健康受試者相比較，fluticasone furoate 或 vilanterol 在重度腎功能不全(CrCl<30 毫升/分鐘)之受試者中的暴露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)]。

#### Umeclidinium

在重度腎功能不全(CrCl<30 毫升/分鐘)的病人中，C<sub>max</sub> 或 AUC 皆未出現相關的升高現象，重度腎功能不全病人與健康對照組的蛋白結合率也沒有差異。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 的作用受質。與強效的 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole 合併投予會升高 fluticasone furoate 與 vilanterol 的全身暴露量。考慮將 TRELEGY 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、三環抗憂鬱劑及會延長 QTc 間期的藥物**

和其他的 β<sub>2</sub> 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 或氣喘病人發生嚴重的支氣管痙攣。因此，COPD 或氣喘病人通常不可使用 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；此時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  $\beta$  作用劑而出現急性惡化的現象，尤其是在超過該  $\beta$  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  $\beta$  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 TRELEGY 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[參見警語及注意事項(5)]。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

在仿單別處有下列臨床顯著的不良反應之說明[參見警語及注意事項(5)]：

- 嚴重氣喘相關事件 - 住院、插管、死亡
- 口咽念珠菌病
- COPD 病人發生肺炎的風險升高
- 免疫抑制與感染風險
- 腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制
- 反常性支氣管痙攣
- 心血管影響
- 骨質密度降低
- 眼部疾患
- 尿滯留惡化

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

#### 慢性阻塞性肺病的臨床試驗經驗

TRELEGY ELLIPTA 用於治療 COPD 的安全性乃是以兩個合併使用 umeclidinium 與 fluticasone furoate/vilanterol 固定劑量複方製劑之 12 週治療試驗，以及一個比較 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 固定劑量複方製劑和





umeclidinium/vilanterol 固定劑量複方製劑之52週長期試驗的安全性資料為依據[參見臨床試驗資料(12)]。

### 試驗 1 和試驗 2

有兩項 12 週治療試驗(試驗 1 與試驗 2)曾針對合併投予 umeclidinium+fluticasone furoate/vilanterol (TRELEGY ELLIPTA 的組成成分)進行評估，並和安慰劑+fluticasone furoate/vilanterol 比較。在這兩項為期 12 週的隨機、雙盲臨床試驗中，共有 824 位患有 COPD 的受試者接受至少 1 劑 umeclidinium 62.5 mcg+fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 或安慰劑+fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 每日一次的治療(所有治療組的平均年齡：64 歲，92%為白人，66%為男性) [參見臨床試驗資料(12)]。表 2 中所列的與使用 umeclidinium 62.5 mcg+fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 相關之不良反應的發生率便是以這兩項 12 週試驗為依據。

**表 2. 在 Umeclidinium+Fluticasone Furoate/Vilanterol 組中之發生率≥1%且高於安慰劑+Fluticasone Furoate/Vilanterol 組的不良反應(COPD 受試者) (試驗 1 與 2)**

不良反應	Umecl + FF/VI (n=412) %	安慰劑+ FF/VI (n=412) %
神經系統疾患		
頭痛	4	3
味覺障礙	2	<1
肌肉骨骼與結締組織疾患		
背痛	4	2
呼吸道、胸腔與縱膈疾患		
咳嗽	1	<1
口咽疼痛	1	0
胃腸道疾患		
腹瀉	2	<1
感染與寄生蟲侵染		
胃腸炎	1	0

Umecl=Umeclidinium，FF/VI=Fluticasone Furoate/Vilanterol。

### 試驗 3 - 長期安全性資料

一項 52 週的試驗(試驗 3)，比較使用 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 與 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 固定劑量複方製劑，以及 umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg 固定劑量複方製劑的長期安全性。在這個雙盲試驗中，共有 10,355 位於 12 個月內曾有中度或重度惡化病史的 COPD 病人，以 2:2:1 的比例隨機分配，分別接受每日一次 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg、fluticasone furoate/vilanterol 或

umeclidinium/vilanterol 的治療(所有治療組的平均年齡：65 歲，77%為白人，66%為男性)[參見臨床試驗資料(12)]。

此長期試驗的不良反應發生率與試驗 1 和試驗 2 一致。然而，除了表 2 的不良反應外，以 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 治療達 52 週的受試者(n = 4,151)，發生率≥1%的不良反應還包括上呼吸道感染、肺炎[參見警語及注意事項(5)]、支氣管炎、口腔念珠菌感染[參見警語及注意事項(5)]、關節痛、流感、鼻竇炎、咽炎、鼻炎、便秘、尿道感染與發音困難。

### 氣喘的臨床試驗經驗

TRELEGY ELLIPTA 用於治療氣喘的安全性乃是以一項為期 24 至 52 週的隨機、雙盲、平行分組、活性藥物對照試驗(試驗 5)為依據，這項試驗共收錄 2,436 位使用其目前之合併療法(ICS 加 LABA)治療無法達到適當控制效果的成人受試者[參見臨床試驗資料(12)]。在整體受試族群中，有 62%為女性，80%為白人；平均年齡為 53 歲。有≥1%使用 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 或 Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 200/62.5/25 mcg 治療之受試者發生的不良反應的發生率如表 3 所示。在 TRELEGY ELLIPTA 治療組中所觀察到的不良反應和 fluticasone furoate/vilanterol 組中的觀察結果類似。

表 3. 在氣喘受試者中，使用 TRELEGY ELLIPTA 治療時之發生率≥1%的不良反應(試驗 5)

不良反應	FF/Umec/VI 200/62.5/25 mcg (n=408)	TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg (n=406)	FF/VI 200/25 mcg (n=406)	FF/VI 100/25 mcg (n=407)
	%	%	%	%
感染與寄生蟲侵染				
咽炎/鼻咽癌	15	17	16	16
上呼吸道感染/病毒性上呼吸 道感染	7	5	6	7
支氣管炎	5	4	5	3
呼吸道感染/病毒性呼吸 道感 染	3	4	2	4
竇炎/急性竇炎	3	2	2	3
尿道感染	2	<1	<1	1
鼻炎	1	2	2	3
流性感冒	1	4	2	3
肺炎	<1	1	2	2
神經系統疾患				
頭痛			6	7





肌肉骨骼與結締組織疾患				
背痛	2	3	1	4
呼吸道、胸腔與縱膈疾患				
發音困難	1	1	2	1
口咽疼痛	1	1	<1	<1
咳嗽	1	<1	1	1

FF/VI=Fluticasone Furoate/Vilanterol。

FF/Umeq/VI=Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol。

### 試驗 6 - 長期安全性資料

試驗 207236(試驗 6)為一項開放式、非隨機、無對照性試驗，用以評估 111 位患有支氣管氣喘的日本受試者，接受每日一次吸入投予 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg、或 Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 200/62.5/25 mcg 的治療共 52 週之長期安全性。

此試驗的不良反應發生率為 14.4% (16/111 受試者)，最頻繁的不良反應為味覺障礙 (6.3%；111 位受試者中 7 位發生)與發音困難(3.6%；111 位受試者中 4 位發生)。

### 8.3 上市後經驗

除了臨床試驗所通報的不良反應之外，在 TRELEGY ELLIPTA 的核准後使用期間也曾發現下列不良反應。由於這些反應都是由不特定大小的族群主動通報而得，因此並不一定能確實估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。這些事件被選列於此乃是基於其嚴重性、通報頻率、與 TRELEGY ELLIPTA 的因果關係、或是併有其中數種因素等方面的考量。

#### 心臟疾患

##### 心悸。

#### 眼睛疾患

視力模糊、眼睛疼痛、青光眼和眼內壓升高。

#### 免疫系統疾患

過敏反應，包括全身性反應、血管性水腫、皮疹和蕁麻疹。

#### 代謝與營養疾患

##### 高血糖。

#### 肌肉骨骼與結締組織疾患

##### 肌肉痙攣。

#### 神經系統疾患

##### 顫抖。