

精神性疾患

焦慮。

腎臟及泌尿系統疾患
排尿困難、尿滯留。

9 過量

TRELEGY ELLIPTA 含有 fluticasone furoate、umeclidinium 及 vilanterol 三種成分；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 TRELEGY ELLIPTA。用藥過量時的處置方式包括停用 TRELEGY 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。

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治療。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))。

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 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(如癱瘓發作、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

TRELEGY ELLIPTA

TRELEGY ELLIPTA 含有 fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol 三種成分。以下關於其個別成分之作用機轉的說明應適用於 TRELEGY ELLIPTA。這 3 種藥物乃是不同類別的藥物(一種 ICS、一種抗膽鹼激性藥物及一種 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，具有抗炎的作用。體外試驗顯示，fluticasone furoate 對人類肺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的臨床關聯性。

Fluticasone furoate 對 COPD 與氣喘之症狀產生影響的確切機制目前仍然不明。發炎反應在 COPD 與氣喘的致病過程中是一個相當重要的元素。皮質類固醇已證實會對多種涉及發炎反應的細胞類型(如肥大細胞、嗜伊紅性白血球、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)產生廣泛的作用。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、抑制發炎轉錄因子(如 NF κ B)、以及抑制敏感化大鼠中的抗原誘發性肺部嗜伊紅性白血球增多症。皮質類固醇的這些抗炎作用可能有助於其療效。

Umeclidinium

Umeclidinium 是一種長效型毒蕈鹼拮抗劑，通常又稱為抗膽鹼激性藥物。其對毒蕈鹼接受體亞型 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是抑制平滑肌上的 M3 接受體，從而導致支氣管擴張。其拮抗作用的競爭性及可逆性已在人類及動物來源的接受體和分離器官標本中獲得證實。臨床前的體外試驗及活體試驗顯示，其對 methacholine 及乙酰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 的功能選擇性和 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 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 作用劑造成心臟影響的可能性，即是具高度選擇性的 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(cAMP)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

心臟電氣生理學

曾在為期 6 個月與 12 個月的試驗中針對診斷患有 COPD 的受試者利用 24 小時 Holter 氏心電圖監測評估 umeclidinium/vilanterol 心臟節律的影響；有 53 位受試者接受 umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg 的治療，281 位受試者接受 umeclidinium/vilanterol

fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 治療和安慰劑之間並無任何差異，但連續 7 天每天一次投予 prednisolone 10 毫克則會產生明顯的腎上腺皮質素抑制作用。

10.3 臨床前安全性資料

致突變性、致突變性、生育力損害

TRELEGY ELLIPTA

目前尚未針對 TRELEGY ELLIPTA 進行過致突變性、致突變性或生育力損害的研究；但有針對其個別成分 fluticasone furoate、umeclidinium 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，皆約相當於成人 MRHDID (200 mcg) 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，並無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] 的吸入劑量 fluticasone furoate 之後，並未發現任何造成生育力損害的證據。

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 17 倍與 20/20 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 在下列遺傳毒性分析中的檢測結果都呈陰性反應：體外 Ames 分析、體外小鼠淋巴瘤分析、以及活體大鼠骨髓微核分析。

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 60 倍及 40 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 年致突變性研究顯示，在 29,500 mcg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，約相當於成人 MRHDID 的 9,920 倍) 的吸入劑量下，vilanterol 會導致母鼠中的卵巢管狀基質腫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，約相當於成人 MRHDID 的 370 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 年致突變性研究顯示，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 25 倍左右) 的吸入劑量下，vilanterol 會導致母鼠中的

125/25 mcg 的治療，182 位受試者接受安慰劑的治療。結果並未發現任何具臨床意義的心臟節律影響。

二合一合併療法 fluticasone furoate/vilanterol 與 umeclidinium/vilanterol 對健康受試者的心血管影響如以下的說明。

Fluticasone Furoate/Vilanterol Combination: 健康受試者：一項雙盲、多次給藥、並以安慰劑及陽性藥物進行對照的交叉研究曾針對 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% 信賴區間上限) 分別為 4.9 (7.5) 毫秒與 9.6 (12.2) 毫秒。

另外也觀察到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 (建議劑量的 8/4 倍) 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% 信賴區間上限) 分別為 7.8 (9.4) 下/分鐘與 17.1 (18.7) 下/分鐘。

Umeclidinium/Vilanterol Combination: 健康受試者：一項雙盲、多次給藥、並以安慰劑及陽性藥物進行對照的交叉研究曾針對 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% 信賴區間上限) 分別為 4.6 (7.1) 毫秒與 8.2 (10.7) 毫秒。

另外也觀察到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% 信賴區間上限) 分別為 8.8 (10.5) 下/分鐘與 20.5 (22.3) 下/分鐘。

下視丘-腦下垂體-腎上腺 (HPA) 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露量高出數倍的 fluticasone furoate 暴露量下，曾觀察到血清及尿中腎上腺皮質素濃度降低的現象。

罹患慢性阻塞性肺病的受試者：一項針對 COPD 病人所進行的試驗顯示，使用 fluticasone furoate (50、100 或 200 mcg)/vilanterol 25 mcg、vilanterol 25 mcg 或 fluticasone furoate (100 或 200 mcg) 治療 6 個月並不會影響 24 小時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 (50、100 或 200 mcg)/vilanterol 25 mcg 治療 28 天之後，血清腎上腺皮質素並未受到影響。

氣喘受試者：一項針對 185 位氣喘受試者所進行的隨機、雙盲、平行分組試驗顯示，在治療 6 週後的血清腎上腺皮質素加權平均值 (0 至 24 小時)、血清腎上腺皮質素 AUC₍₀₋₂₄₎ 及 24 小時尿中腎上腺皮質素方面，每日一次使用 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 或



卵巢繫膜平滑肌瘤發生率出現統計意義的升高現象，並導致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。

這些在齧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、活體大鼠非排定 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。

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，皆相當於 MRHDID 的 4,090 倍左右的吸入性 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 fluticasone furoate (200 至 800 mcg)、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。TRELEGY ELLIPTA 中之 fluticasone furoate、umeclidinium 及 vilanterol 的藥物動力學表現和以 fluticasone furoate/vilanterol 或 umeclidinium/vilanterol 模式投予 fluticasone furoate、umeclidinium 及 vilanterol 時的藥物動力學表現大致相當。

根據取自於 3 個試驗的組合藥物動力學資料，對 COPD 病人(N=821)投予 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 後，fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol 的全身藥物濃度[穩定狀態之 C_{max} 與 $AUC_{(0-24)}$] 都在以兩支吸入劑投予 fluticasone furoate/vilanterol 加 umeclidinium 後，投予二合一合併療法 fluticasone furoate/vilanterol 及 umeclidinium/vilanterol 後，及單獨投予 fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol 後所觀察到之全身藥物濃度的範圍內。

根據一項針對氣喘受試者所進行的游離藥物動力學分析(fluticasone furoate 有 1,265 位受試者；umeclidinium 有 634 位受試者；vilanterol 有 1,263 位受試者)，投予 TRELEGY ELLIPTA 後，fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol 的全身藥物濃度[穩定狀態之 C_{max} 與 $AUC_{(0-24)}$] 都在投予 fluticasone furoate/vilanterol 二合一合併療法後所觀察到之全身藥物濃度的範圍內(分別和 fluticasone furoate 100 及 200 mcg 相比較)；投予 TRELEGY ELLIPTA 後，umeclidinium 的全身暴露量也在單獨投予 umeclidinium 62.5 mcg 後所觀察到之全身暴露量的範圍內。

TRELEGY ELLIPTA 之個別成分的藥物動力學表現如以下的說明。Fluticasone furoate、umeclidinium 及 vilanterol 的血中濃度可能無法預測其治療效果。

吸收

Fluticasone Furoate：吸入投予 fluticasone furoate 之後，可於 0.5 至 1 小時內達到 C_{max} 。吸入給藥時，fluticasone furoate 的絕對生物體可用率為 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。吞嚥部份的劑量所達到的口服生物體可用率極低(約 1.3%)，因

為會經過廣泛的首渡代謝。重複吸入投予 fluticasone furoate 之後，可於 6 天內達到穩定狀態，且蓄積量最高為 2.6 倍。

Umeclidinium：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 umeclidinium 之後，可於 14 天內達到穩定狀態，且蓄積量最高為 1.8 倍。

Vilanterol：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 vilanterol 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

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%)。

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：

Fluticasone Furoate：Fluticasone furoate 自全身循環中卸清的方式主要是透過 CYP3A4 的作用進行肝臟代謝，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 基團會裂解並導致形成 fluticasone。

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 醯蛋白(P-gp) 轉運體的受質。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。代謝產物的全身暴露量極低。

Vilanterol：體外試驗的資料顯示，Vilanterol 主要是經由 CYP3A4 的作用進行代謝，並且是 P-gp 轉運體的受質。Vilanterol 會代謝成一系列 β₁ 與 β₂ 作用劑活性明顯降低的代謝物。

排泄：

Fluticasone Furoate：重複吸入給藥後的血漿排除半衰期平均為 24 小時。靜脈注射投予經放射標記的 fluticasone furoate 之後，質量平衡分析的結果顯示，有 90% 的放射標記出現於糞便，並有 2% 出現於尿液。口服給藥之後，在糞便中檢出的放射標記劑量為總劑量的 101%，在尿液中檢出者約為總劑量的 1%。

Umeclidinium：以每日一次之方式投藥後的有效半衰期為 11 小時。靜脈注射給予經放射標記的 umeclidinium 之後，質量平衡分析的結果顯示，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%，在尿液中檢出者低於總劑量的 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。口服給予經放射標記的 vilanterol 之後，質量平衡分析的結果顯示，有 70% 的放射標記出現於尿液，並有 30% 出現於糞便。

特殊族群

內在與外在因素對 fluticasone furoate、umeclidinium 及 vilanterol 之藥物動力學的影響如圖 1、2、3 和 4 所示。根據 COPD 與氣喘的族群藥物動力學分析，給予 TRELEGY ELLIPTA 時，所評估的共變量(即年齡、種族、性別)對 fluticasone furoate、umeclidinium 或 vilanterol 的藥物動力學皆無臨床相關的影響。

圖 1. 在 COPD 病人中，合併投予之後，內在因素對 Fluticasone Furoate (FF)、Umeclidinium (UMEC) 與 Vilanterol (VI) 之藥物動力學(PK)的影響

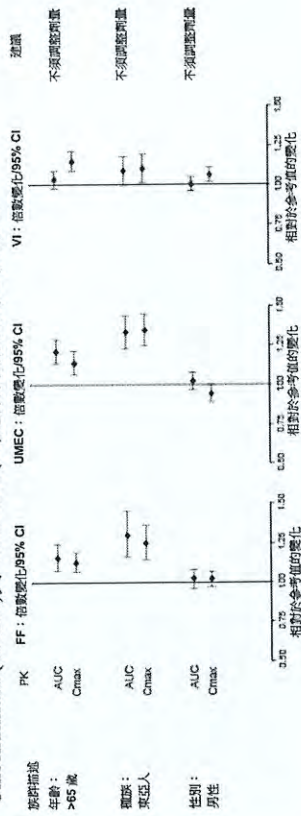
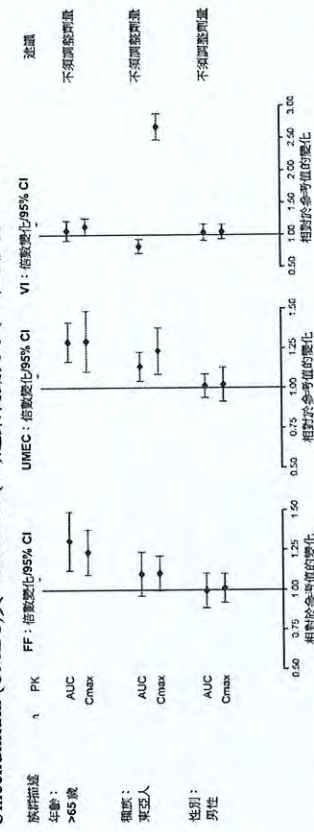


圖 2. 在氣喘病人中，合併投予之後，內在因素對 Fluticasone Furoate (FF)、Umeclidinium (UMEC) 與 Vilanterol (VI) 之藥物動力學(PK)的影響



對氣喘受試者投予 Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 200/62.5/25 mcg 的年齡、種族與性別比較。



圖 3. 投予 Fluticasone Furoate/Vilanterol 複方或投予併用之 Vilanterol 與 Umeclidinium 之後，內在因素與併用藥物對 Fluticasone Furoate (FF) 及 Vilanterol (VI) 之藥物動力學(PK)的影響

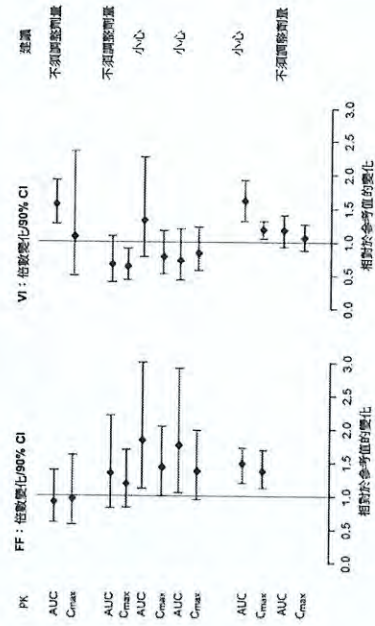
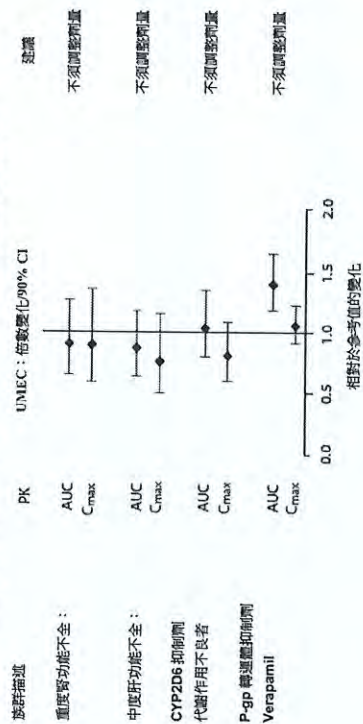


圖 4. 內在因素與併用藥物對 Umeclidinium 之全身暴露量的影響



種族：

Fluticasone Furoate：在東亞裔患有 COPD 的受試者中(n = 113)，吸入性 fluticasone furoate 所達到的全身暴露量[AUC₍₀₋₂₄₎]比白人受試者高出 30% (圖 1)。不過，這些種族中 fluticasone furoate 全身暴露量較高的現象，並不預期會對血清或尿液中皮質醇或對療效有臨床相關的影響。在患有氣喘的東亞受試者中(日裔、東亞裔及東南亞裔)(n=92)，種族對 fluticasone furoate 的藥物動力學並無任何影響(圖 2)。

Umeclidinium：在患有 COPD 或氣喘的受試者中，種族對 umeclidinium 的藥物動力學並無任何影響(圖 1 和 2)。

Vilanterol：在患有 COPD 的受試者中，種族對 vilanterol 的藥物動力學並無任何影響(圖 1)。在患有氣喘的東亞受試者中(日裔、東亞裔及東南亞裔)(n=92)，穩定狀態下的 vilanterol C_{max} 估計值要比非東亞受試者高出約 3 倍(圖 2)。不過，一般並不認為這種較高的全身暴露量會對心跳速率造成具臨床關聯性的影響。

肝功能不全病人：

Fluticasone Furoate：在連續 7 天重複投予 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg (重度不全組)投予 100/12.5 mcg 之後，輕度、中度及重度肝功能不全之受試者中的 fluticasone furoate 全身暴露量(AUC)分別較健康受試者升高 34%、83% 及 75% (見圖 3)。

在中度肝功能不全並接受 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg 治療的受試者中，平均血清皮質醇(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 治療的受試者中，平均血清皮質醇(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應予以嚴密監視。

Umeclidinium：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 umeclidinium 之藥物動力學的影響，並無任何證據顯示 umeclidinium 的全身暴露量(C_{max} 與 AUC)有升高的現象(圖 4)。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。目前尚未針對中度肝功能不全的病人進行過 TREGY ELLIPTA 的評估。

Vilanterol：在連續 7 天重複投予 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg (重度不全組)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 AUC₀₋₂₄)並無任何影響(見圖 3)。

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)的受試者中，和健康受試者相比較，fluticasone furoate/vilanterol 合併療法對心跳速率或血鈣都不會造成任何額外的臨床相關影響。

腎功能不全病人：

Fluticasone Furoate：和健康受試者相比，重度腎功能不全的受試者全身暴露量並無升高的現象(圖3)。在重度腎功能不全的受試者中，和健康受試者相比較，並無任何證據顯示皮質類固醇的類別相關全身性影響(評估指標為血清皮質醇)會更大。

Umeclidinium：曾針對重度腎功能不全($CrCl < 30$ 毫升/分鐘)的受試者評估 umeclidinium 的藥物動力學。並無任何證據顯示 umeclidinium 的全身暴露量(C_{max} 與 AUC)有升高的現象(圖4)。和健康受試者相比較，並無任何證據顯示重度腎功能不全病人中的蛋白結合率會有所改變。

Vilanterol：和健康受試者相比較，重度腎功能不全的受試者全身暴露量(AUC_{0-24})會高出56%(見圖3)。在重度腎功能不全的受試者中，和健康受試者相比較，並無任何證據顯示 β 作用劑的類別相關全身性影響(評估指標包括心跳速率及血鉀)會更大。

藥物交互作用研究

目前尚未以 TRELEGY ELLIPTA 進行過藥物-藥物交互作用研究。以下資訊乃是源自使用 umeclidinium、fluticasone furoate/vilanterol 或 umeclidinium/vilanterol 所進行的藥物-藥物交互作用研究。在低吸入劑量下，fluticasone furoate、umeclidinium 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 毫克合併投予時，和安慰劑相比較，fluticasone furoate 與 vilanterol 的暴露量(AUC)分別會升高36%與65%(圖3)。Fluticasone furoate 的暴露量升高會使加權平均血清皮質醇(0-24小時)降低27%。Vilanterol 的暴露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：體外試驗顯示，umeclidinium 主要是透過 CYP2D6 進行代謝。不過，對正常(代謝作用超快、廣泛及中等的受試者)與 CYP2D6 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)的全身暴露量方面，並未發現任何具臨床意義的差異。

P 糖蛋白抑制劑：Fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol 皆為 P-gp 的受質。在健康受試者中，與重複給藥(240 毫克每日一次)的 verapamil (一種中效的 CYP3A4 抑制劑)與 P-gp 抑制劑)合併投予並不會影響 vilanterol 的 C_{max} 或 AUC (圖3)。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。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 之穩定狀態藥物動力學的影響。結果在 umeclidinium 的 C_{max} 方面並未發現任何影響；不過，umeclidinium 的 AUC 有升高約 1.4 倍的現象(圖4)。

12 臨床試驗資料

慢性阻塞性肺病

TRELEGY ELLIPTA 的臨床療效已於 4 項臨床試驗中評估。

試驗 1 與試驗 2 為針對 COPD 受試者所進行的多中心、隨機、雙盲、平行分組的 12 週治療試驗。2 項試驗中，共 412 位受試者合併投予 umeclidinium 62.5 mcg + fluticasone

furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg (TRELEGY ELLIPTA 的組成成分)。比較性體外試驗的資料(藥物遞送與氣體動力學粒子大小分佈)也為使用 umeclidinium 62.5 mcg + fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 所進行之合併給藥研究的可靠性提供了佐證。這些資料顯示並無任何藥物交互作用，且透過單獨的 ELLIPTA 吸入器或透過分開的吸入器投藥時，各個藥物成分(fluticasone furoate、umeclidinium 與 vilanterol)都是以類似的模式遞送進入體內。

試驗 1 與 2 中的人口統計學概況為：平均年齡 64 歲，92% 為白人，66% 為男性，平均吸菸史為 48 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 46% (範圍：14% 至 76%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁/FVC 比值為 0.48 (範圍：0.21 至 0.70)，平均回復率為 13% (範圍：-24% 至 86%)。

試驗 3 為一項隨機、多中心、雙盲、平行分組的 52 週治療試驗，比較 TRELEGY

ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 與 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 和

umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg 固定劑量複方製劑的臨床療效。共有 10,355 位於 12 個月內曾有 1 次以上中度或重度惡化病史的 COPD 受試者，以 2:2:1 的比例隨機分配，分別接受每日一次 TRELEGY ELLIPTA、fluticasone furoate/vilanterol 或 umeclidinium/vilanterol 的治療。

試驗 3 的人口統計學概況為：所有治療組的平均年齡 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 治療藥物為 ICS+抗膽鹼性藥物+LABA (34%)、ICS+LABA (26%)。抗膽鹼性藥物+LABA (8%) 與抗膽鹼性藥物(7%)；使用支氣管擴張劑後的平均預計 FEV₁ 百分比為 46% (SD: 15%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁/FVC 比值為 0.47 (SD: 0.12)，平均回復率為 10% (範圍：-59% 至 125%)。

肺功能：在試驗 1 和試驗 2 中，主要的療效指標為第 85 天的低谷(投藥前) FEV₁ (定義為第 84 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)相較於基值 (baseline) 的變化。在這兩項 COPD 試驗中，umeclidinium+fluticasone furoate/vilanterol 組都呈現統計學上明顯較安慰劑+fluticasone furoate/vilanterol 組增加的結果(表 4)；在次要終點指標第 84 天的加權平均 FEV₁ (投藥後 0 至 6 小時)方面也呈現類似的結果(表 4)。



表 4. 第 12 週(第 84/85 天)時的低谷 FEV₁ 與加權平均 FEV₁ (0-6 小時)相較於基值的
的最小平方平均變化

治療	n	低谷 FEV ₁ (毫升) ^a 相較於安慰劑 + FF/VI 的差異 (95% CI)		加權平均 FEV ₁ (0-6 小時) (毫升) ^b 相較於安慰劑 + FF/VI 的差異 (95% CI)	
		試驗 1 UMEC+FF/VI	206	124 (93, 154)	153 (118, 187)
試驗 2 UMEC+FF/VI	206	122 (91, 152)	147 (114, 179)		

FEV₁=1 秒用力呼氣量, FF/VI=Fluticasone Furoate/Vilanterol 100/25 mcg.

UMEC=Umeclidinium 62.5 mcg.

^a 第 85 天

^b 第 84 天

^c 安慰劑+FF/VI 組：試驗 1，n=206；試驗 2，n=206。

自第 1 天的投藥後 15 分鐘開始，umeclidinium + fluticasone furoate/vilanterol 治療組的隨時
間 FEV₁ 相較於基值的最小平方(LS)平均變化都要比安慰劑+fluticasone furoate/vilanterol 治
療組大。在試驗 1 中，第 1 天與第 84 天的隨時間 FEV₁ 相較於基值的 LS 平均變化分別如
圖 5 與圖 6 所示。在試驗 2 中也觀察到類似的結果。

圖 5. 第 1 天的投藥後系列 FEV₁ (毫升)相較於基值的最小平方(LS)平均變化

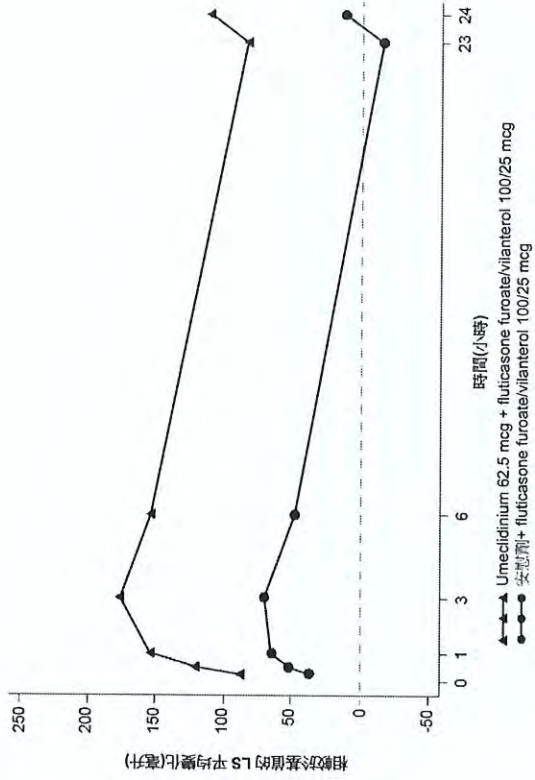
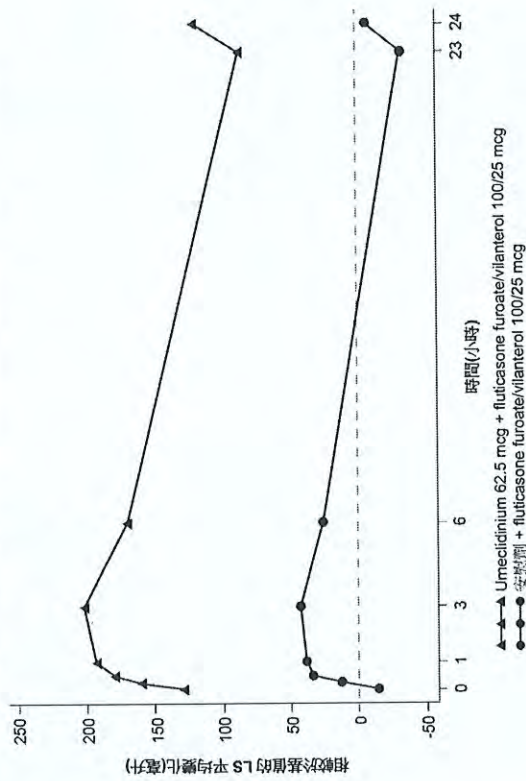
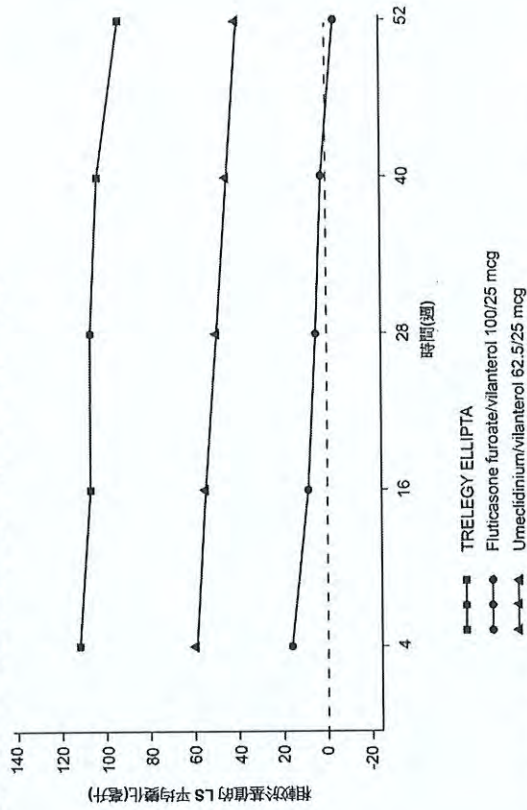


圖 6. 第 84 天的投藥後系列 FEV₁ (毫升)相較於基值的最小平方(L.S)平均變化



在試驗3中，相較於fluticasone furoate/vilanterol和umeclidinium/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg能達到統計學上顯著改善肺功能(第52週)低谷FEV₁相較於基值的平均變化)。於第52週，TRELEGY ELLIPTA和fluticasone furoate/vilanterol相比，低谷(給藥前)FEV₁相較於基值的平均變化相差97毫升(95% CI: 85, 109; P<0.001)，和umeclidinium/vilanterol相比則相差54毫升(95% CI: 39, 69; P<0.001)。與fluticasone furoate/vilanterol和umeclidinium/vilanterol相比，TRELEGY ELLIPTA對肺功能的改善作用(低谷FEV₁相較於基值的平均變化)在52週的試驗期間的所有時間點都能觀察到(圖7)。

圖 7. 低谷FEV₁ (毫升)相較於基值的平方(L.S)平均變化



惡化現象：在試驗3中，主要療效指標為相較於接受fluticasone furoate/vilanterol 治療和接受umeclidinium/vilanterol 治療，接受TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg治療之COPD受試者中之中/重度惡化的年發生率。惡化的定義為發生2項以上主要症狀(呼吸困難、多痰、膿性痰)的加重情形，或任1項主要症狀的加重情形合併任1項以下之次要症狀(連續發生2天：喉痛、感冒(流鼻涕和/或鼻塞)、不明原因發燒，及咳嗽增加或喘鳴。若需以全身性皮質類固醇和/或抗生素治療之惡化，嚴重程度歸類為中度；若導致住院或死亡，則歸類為重度。

相較於fluticasone furoate/vilanterol和umeclidinium/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA能達到統計學上顯著降低治療中之中/重度惡化的年發生率(相較於fluticasone furoate/vilanterol)降低1.5%；相較於umeclidinium/vilanterol)降低2.5%(表5)。



表 5. 慢性阻塞性肺病之中度和重度惡化現象 (試驗 3)^a

治療	n	平均年發生率 (惡化次數/年)	與對照藥品 比之比率 (95% CI)	惡化發生率之降低 % (95% CI)	P 值
TRELEGY ELLIPTA	4,145	0.91			
FF/VI	4,133	1.07	0.85 (0.80, 0.90)	15 (10, 20)	P<0.001
UMEC/VI	2,069	1.21	0.75 (0.70, 0.81)	25 (19, 30)	P<0.001

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

^a 治療中分析排除了停止試驗治療後所收集到的惡化資料。以發生第一次惡化之時間為評估方法，相較於fluticasone furoate/vilanterol與umeclidinium/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA能達到統計學上顯著降低中/重度COPD惡化的風險[相較於fluticasone furoate/vilanterol降低14.8% (95% CI: 9.3, 19.9; P<0.001)；相較於umeclidinium/vilanterol降低16.0% (95% CI: 9.4, 22.1; P<0.001)。

相較於fluticasone furoate/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA能降低13%治療中之重度COPD惡化(例如需要住院或導致死亡)的年發生率但未達統計意義(95% CI: -1, 24; P = 0.064)。相較於umeclidinium/vilanterol，TRELEGY ELLIPTA能達到統計學上顯著降低34%治療中之重度COPD惡化的年發生率(95% CI: 22, 44; P<0.001)。

與健康相關之生活品質：在3個試驗中皆使用以COPD病人為對象之聖喬治呼吸問卷(SGRQ-C)來評估健康相關生活品質，為一衍生自聖喬治呼吸問卷(SGRQ)並針對此疾病所設計的簡短問卷，報告時再將問卷結果轉化為SGRQ。在試驗1中，第12週時，umeclidinium + fluticasone furoate/vilanterol組的治療中療效反應率(療效反應的定義為評分較基礎值降低4分(含)以上)為40%，安恩劑+fluticasone furoate/vilanterol組則為35% [勝算比(OR)：1.2；95% CI：0.8, 1.8]。在試驗2中，umeclidinium+fluticasone furoate/vilanterol組的第12週治療中療效反應率為35%，安恩劑+fluticasone furoate/vilanterol組則為21% (OR：2.0；95% CI：1.3, 3.1)。在試驗3中，TRELEGY ELLIPTA能達到統計學上顯著增加第52週治療中療效反應率(42%)，相較於fluticasone furoate/vilanterol的34% (OR：1.41; 95% CI: 1.29, 1.55; P<0.001)，以及umeclidinium/vilanterol的34% (OR：1.41; 95% CI: 1.26, 1.57; P<0.001)。

其他評估指標：在試驗1和試驗2的第1至12週期間，平均而言，使用umeclidinium + fluticasone furoate/vilanterol治療之受試者所使用的救援藥物要比使用安恩劑+ fluticasone furoate/vilanterol治療的受試者少。在試驗3的52週試驗期間，平均而言，使用TRELEGY ELLIPTA治療之受試者所使用的救援藥物要比使用fluticasone furoate/vilanterol或umeclidinium/vilanterol治療的受試者少(以每日平均用藥數及24小時無救援藥的百分比評估)。

其他支持性療效試驗

一項為期 24 週的活性藥物對照試驗(試驗 4)曾針對臨床診斷為 COPD 的病人評估每天投予一次 TRELEGY ELLIPTA 的療效，並針對部份受試者進行延長試驗至 52 週。

納入的病人必須有症狀，CAT 分數≥10，且進入試驗前已接受 COPD 維持治療至少三個月，平均年齡為 63.9 歲，50% 的病人年齡為 65 歲或以上。篩選時，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV₁ 是預計值的 45%。65% 的病人在過去一年有中或重度惡化的病史。

和每日投予兩次 budesonide/formoterol (BUD/FOR) 400/12 微克相比較，每日投予一次 TRELEGY ELLIPTA 可達到具統計意義的肺功能改善效果(定義為第 24 週的低谷 FEV₁ 相較於基礎值的變化；共同主要終點指標)(表 6)。TRELEGY ELLIPTA 的支氣管擴張作用在治療的第一天即明顯可見，並且在 24 週治療期間都可維持不輟。

第 24 週時，和 BUD/FOR 相比較，TRELEGY ELLIPTA 在以聖喬治呼吸問卷(SGRQ)總分(共同主要終點指標)為評估標準的健康相關生活品質(HRQoL)及 SGRQ 療效反應者分析，都呈現出具有統計意義的改善效果(表 6)。

COPD 惡化是根據試驗主持人的判斷，和 BUD/FOR 相比較，TRELEGY ELLIPTA 可達到具統計意義地降低中/重度惡化現象的年發生率(即需要使用抗生藥或皮質類固醇治療或需住院治療；由 24 週資料推算而得)。和 BUD/FOR 相比較，TRELEGY ELLIPTA 可降低發生中/重度惡化現象的風險(依據首次惡化時間分析的結果)(表 6)。

表 6. 第 24 週的主要療效終點指標

試驗 4	TRELEGY ELLIPTA OD (n= 911)	BUD/FOR 400/12 mcg BID (n=899)	與 BUD/FOR 相比較	
			治療組間 差異 (95% CI) p 值	治療組間 比率 (95% CI) p 值
第 24 週的低谷 FEV ₁ (L)，和基值相比較的 LS 平均變化(SE) ^{a,c}	0.142 (0.0083)	-0.029 (0.0085)	0.171 (0.148, 0.194) P<0.001	-
第 24 週的 SGRQ 總分，和基值相比較的 LS 平均變化(SE) ^{a,f}	-6.6 (0.45)	-4.3 (0.46)	-2.2 (-3.5, -1.0) P<0.001	-
第 24 週時以 SGRQ 總分為評估依據的療效 反應者比例(%) ^{1,b}	50%	41%	-	1.41 ^b (1.16, 1.70) P<0.001

治療期間出現中/重度 COPD 惡化現象的年發生率(依據 24 週的資料)	0.22	0.34	0.65 ^c (0.49, 0.86) p=0.002
24 週期間的中/重度 COPD 惡化現象發生率 (%)	10%	14%	0.67 ^d (0.52, 0.88) p=0.004

^a 共同主要療效指標

^b 機會比率。^c 發生率比率。^d 以首次事件發生時間分析為依據的風險比率。

^e 第 2、4 及 12 週時也觀察到 FF/UMEC/VI 與 BUD/FOR 之間有具統計意義的治療組間差異。

^f 第 4 週時也觀察到 FF/UMEC/VI 與 BUD/FOR 之間有具統計意義的治療組間差異。

^g 在試驗期間的每個 4 週階段中也都觀察到 FF/UMEC/VI 與 BUD/FOR 之間有具統計意義的治療組間差異。

^h 療效反應的定義為 SGRQ 較基礎值降低的幅度 ≥ 4 單位。

縮寫： BID=每日兩次； BUD=budesonide； FOR=formoterol； CI=信賴區間； FEV₁=1 秒用力呼氣量； l=升； LS=最小平方； mcg=毫克； n=意圖治療族群的人數； OD=每日一次； SD=標準偏差； SE=標準誤差； SGRQ=聖喬治呼吸問卷。

在部份病人中(n=430)，治療達 52 週時的肺功能、HRQoL 評估結果和治療達 24 週時的結果大致相同。

氣喘

在一項針對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之成人氣喘受試者所進行的為期 24 至 52 週的隨機、雙盲、平行分組、活性藥物對照性確認試驗中(試驗 5, NCT02924688)，曾針對 2,436 位受試者評估 TRELEGY ELLIPTA 的安全性與療效。

在其目前的 ICS (高於 fluticasone propionate 250 mcg/day 或等效藥物)加 LABA 的氣喘治療下，氣喘控制問卷(ACQ-6)評分 ≥ 1.5 的受試者先進入一段為期 3 週的導入期(run-in period)，接受 fluticasone propionate/salmeterol 250/50 mcg 每日兩次的治療。導入期結束後仍未達到適當控制效果(ACQ-6 ≥ 1.5)的受試者即轉換成 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 每日一次，進入為期 2 週的穩定治療期(stabilization period)。經過 5 週的導入/穩定治療期之後，符合條件的受試者於隨機分組後分別接受每日一次吸入投予 TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg (n=406)、Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol 200/62.5/25 mcg (n=408)、fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 100/31.25 mcg/25 mcg (n=405)、fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 200/31.25 mcg/25 mcg (n=404)、fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg (n=407)或 fluticasone furoate/vilanterol 200/25 mcg (n=406)的治療。

在所有的治療組中，基礎期的人口統計學概況都大致相當。大部份受試者為女性(62%)、白人(80%)、且從未吸菸(81%)，平均年齡為 53 歲，平均氣喘罹病時間為 21 年(範圍：1 至 70 年)。這項試驗排除了目前仍在吸菸者；納入的曾經吸菸者平均吸菸史為 4.3 包-年。在先前的 12 個月期間，有 85% 的受試者表示曾出現任何惡化現象；約 63% 的受試者表示曾出現須使用口服/全身性皮質類固醇治療及/或住院治療的惡化現象。進入試驗前，約 67% 的受試者接受包含中劑量吸入型類固醇之治療，約 33% 的受試者接受包含高劑量吸入型類固醇之治療。

在篩檢時，使用支氣管擴張劑前的平均預計 FEV₁ 百分比為 58.5% (SD: 12.8%)；平均回復率為 29.9% (SD: 18.1%)，平均絕對回復量為 484 毫升(SD: 274 毫升)，平均 ACQ-6 評分為 2.5 (SD: 0.6)。在 5 週的導入/穩定治療期間，受試者的肺功能(低谷 FEV₁ 改善了 287 毫升)與氣喘控制效果(平均 ACQ-6 評分降低了 0.6)都有所改善。在隨機分組時，大部份(93%)受試者仍維持控制不良的狀態(平均 ACQ-6 評分為 1.9)，且使用支氣管擴張劑前的平均預計 FEV₁ 百分比為 68.2% (SD: 14.8%)。

肺功能：主要的療效指標為第 24 週的低谷 FEV₁ 相較於基值的變化。和 fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 相比較時，TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 呈現具統計意義的肺功能改善效果(表 7，圖 8)。

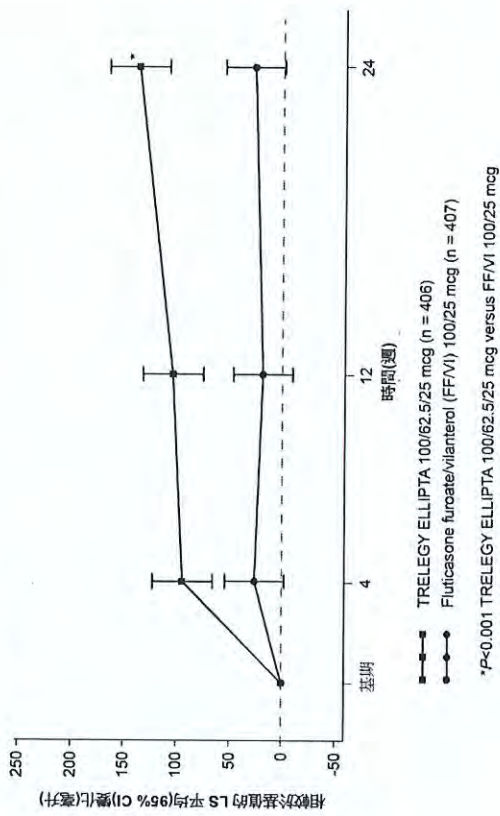
表 7. 第 24 週時的低谷 FEV₁ 相較於基值的最小平方平均變化

	FF/VI 100/25 mcg (n=407)	TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg (n=406)
低谷 FEV ₁ (毫升)	2,048	2,157
最小平方平均值	24 (15.7)	134 (15.5)
最小平方平均變化(SE)		
TRELEGY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg vs. FF/VI 100/25 mcg 差異	參考值	110
95% CI		66, 153
P 值		P<0.001

FEV₁=1 秒用力呼氣量，FF/VI=Fluticasone Furoate/Vilanterol。



圖 8. 使用 TRELEGEY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 治療 24 週期間的低谷 FEV₁ (毫升) 相對於基值的最低平方平均變化



惡化現象：在 52 週治療期間曾針對氣喘惡化現象進行評估。氣喘惡化的定義為須使用全身性皮質類固醇或至少兩倍維持劑量治療至少 3 天的氣喘惡化，或因須使用全身性皮質類固醇治療的氣喘而住院或送急診室治療。

在描述性非整合分析中，TRELEGEY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 組的惡化平均年發生率為 0.41。Fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組的惡化平均年發生率為 0.38。

健康相關生活品質：其他的療效評估包括氣喘控制問卷(ACQ)。ACQ-7 包含 5 個關於症狀、FEV₁ 和救援支氣管擴張劑之使用方面的問題，並於第 24 週進行評估。ACQ-7 (7 項目)療效反應者的定義為評分降低 ≥ 0.5 。

在一項非整合性描述性分析中，第 24 週時，TRELEGEY ELLIPTA 100/62.5/25 mcg 組的 ACQ-7 療效反應者比率為 62%，fluticasone furoate/vilanterol 100/25 mcg 組則為 52% (OR : 1.59 ; 95% CI : 1.18 , 2.13)。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

TRELEGEY ELLIPTA 是一個由淺灰色及米色構成的拋棄式塑膠製吸入器，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 fluticasone furoate (每個貯藥囊含 100 mcg)，另一條送藥帶則裝有 umecclidinium 與 vilanterol 的混合物(每個貯藥囊各含 62.5 與 25 mcg)。

1 劑藥物係由每條送藥帶各 1 個貯藥囊所構成。此吸入器係和一個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：

TRELEGEY ELLIPTA 92/55/22 mcg 30 劑(60 個貯藥囊)

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

請勿存放於超過 30°C 的環境。如果是存放於冰箱中，使用前應放置至少 1 小時，使吸入器恢復至室溫。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。

13.4 儲存注意事項

TRELEGEY 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。鋁箔藥盒開封 1 個月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 TRELEGEY ELLIPTA 丟棄。本吸入器不可重複使用。切勿試圖將吸入器拆開。

14 病人使用須知

應囑咐病人詳閱核准仿單(含使用及操作說明)。

嚴重氣喘相關事件

應告知病人，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 與 LABA 合併使用時(例如使用 TRELEGEY ELLIPTA)，發生這些事件的風險並不會明顯升高。[參見驚語及注意事項 5)]

並非供急性症狀使用

應告知病人，TRELEGEY ELLIPTA 並非供緩解 COPD 或氣喘的急性症狀使用，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
- 須要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 TRELEGEY ELLIPTA 治療，因為症狀在停藥後可能會復發。[參見驚語及注意事項 5)]

切勿使用額外的長效型 B₂ 作用劑

應囑咐病人不要使用其他用於治療 COPD 和氣喘的 LABA 類藥物。[參見警語及注意事項(5)]

口咽念珠菌病

應告知病人，有些病人曾在口腔及咽部發生白色念珠菌(*Candida albicans*)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 TRELEGY ELLIPTA 治療，但有時可能須在嚴密監督的情況下暫時中斷使用 TRELEGY ELLIPTA。應囑咐病人在吸入藥物之後用水漱口，且不可吞下，藉以幫助降低發生黴菌口瘡的風險。[參見警語及注意事項(5)]

肺炎

COPD 病人發生肺炎的風險會升高；應囑咐病人，如果出現肺炎的症狀，應和他們的健康照護人員連絡。[參見警語及注意事項(5)]

免疫抑制與感染風險

應告知正在使用免疫抑制劑量之皮質類固醇治療的病人，要避免曝露於水痘或麻疹的感染環境，如果已經曝露於這些環境，應立即向他們的醫師諮詢，不要延遲。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出現惡化的現象。[參見警語及注意事項(5)]

腎上腺皮質功能立進與腎上腺抑制

應告知病人，TRELEGY ELLIPTA 可能會引發腎上腺皮質功能立進與腎上腺抑制等全身性皮質類固醇作用。此外，也應告知病人，曾有在從全身性皮質類固醇轉換治療期間及轉換之後因腎上腺功能不全而死亡的病例。病人要轉換成 TRELEGY ELLIPTA 時，應緩慢逐步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(Paradoxical Bronchospasm)

和其他的吸入性藥物一樣，TRELEGY 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 TRELEGY ELLIPTA，並和他們的健康照護人員連絡。[參見警語及注意事項(5)]

過敏反應，包括全身性過敏(Anaphylaxis)

應告知病人，投予 TRELEGY 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)。應指示病人，如果發生這類反應，應停用 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藥物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。[參見警語及注意事項(5)]

骨質密度降低

應告知發生 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)]

眼睛影響

應建議病人，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；應考慮定期進行眼睛檢查。

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。[參見警語及注意事項(5)]

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。[參見警語及注意事項(5)]

使用 B 作用劑治療的相關風險

應告知病人與使用 B₂ 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，應立即向健康照護人員諮詢。[參見警語及注意事項(5)]



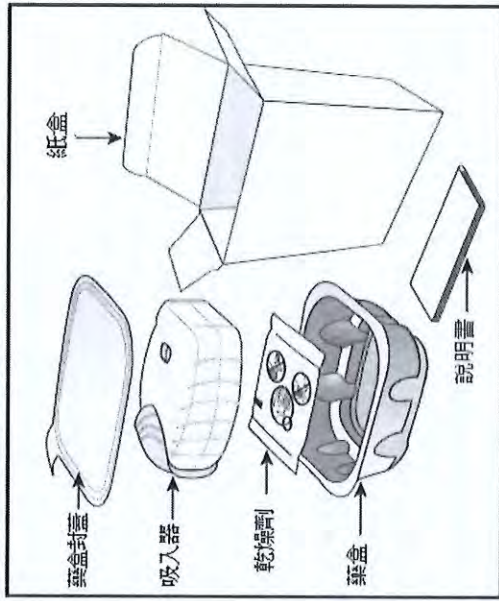
【使用及操作說明】

僅供經口吸入使用。

在您開始使用之前，請詳閱以下說明：

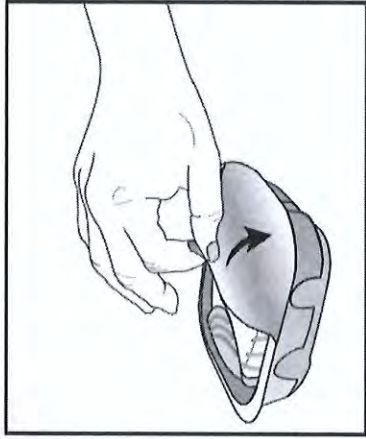
- 如果您將吸口蓋打開再關上，但又未吸入藥物，您會浪費掉該劑藥物。
- 該劑浪費掉的藥物會被密封在吸入器內部，但沒辦法再供使用。
- 不可能會意外地一次吸入兩倍或過多的藥物劑量。

您的肺藥喜易利達乾粉吸入器

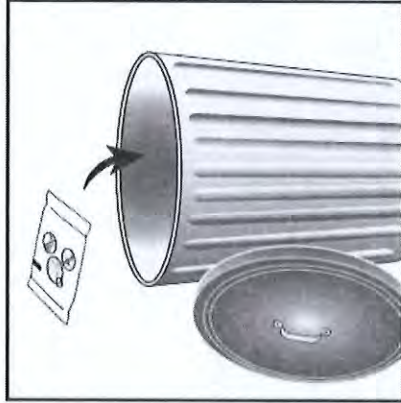


如何使用您的吸入器

- 肺藥喜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

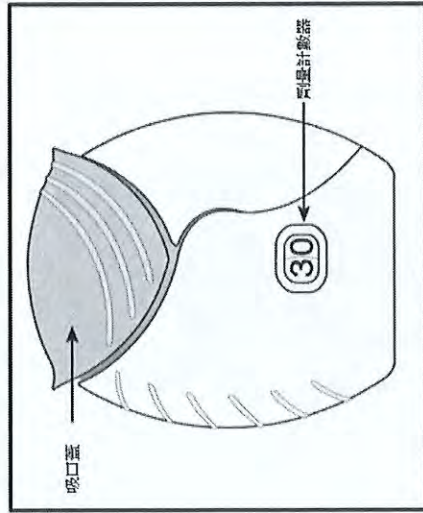
重要資訊：

- 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。這數字是存放在吸入器的劑量數。
- 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。

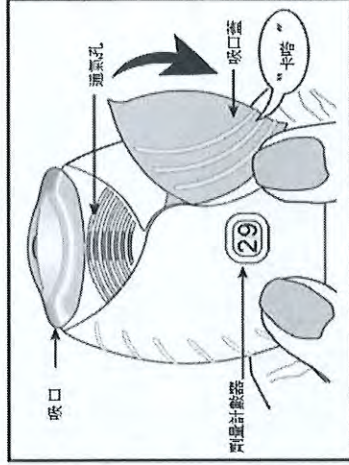


圖三

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。

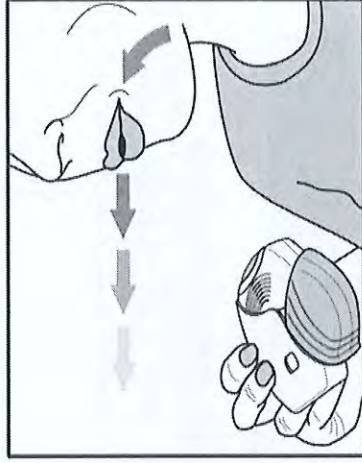
- 將吸口蓋向下滑到底並暴露吸口。您應該會聽到「卡嗒」聲。劑量計數器會遞減 1。您不需要搖此類型的吸入器。您的吸入器現在已經準備好可供吸入使用。
- 在您聽到「卡嗒」聲時，如果劑量計數器的數字並未遞減，吸入器將不會送出藥物。如果發生此類情況，請聯絡您的藥師或處方醫師。



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。

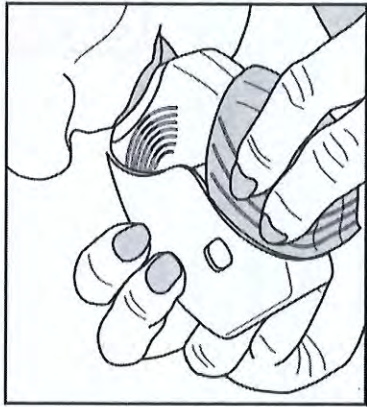


圖五

步驟三：吸入您的藥物。參見圖六。

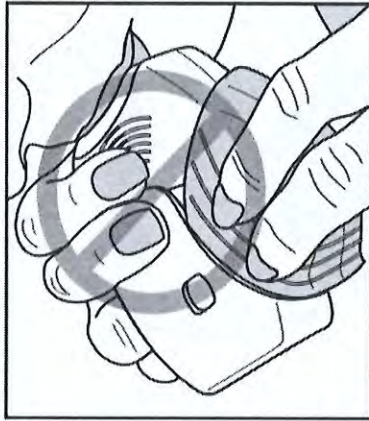
- 將吸口放在您的雙唇之間，然後閉上雙唇緊含吸口。您的雙唇應該要吻合於吸口處的弧度。
- 以長而穩定的方式深吸一口氣，請勿由您的鼻子吸入。





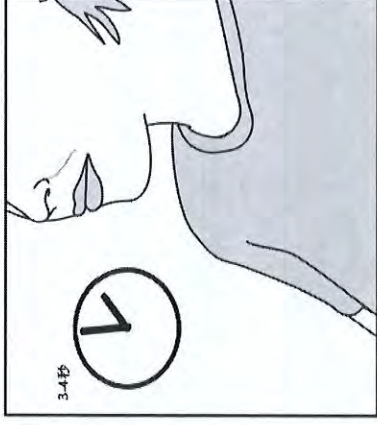
圖六

切勿讓您的手指擋住通氣孔。參見圖七。



圖七

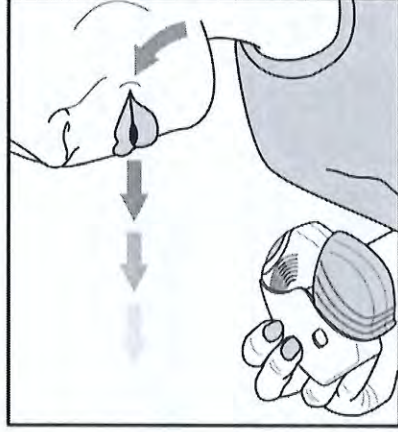
- 將吸入器自您的口中移開。
盡可能擷住這口氣，至少 3-4 秒(或在您舒適的前提下盡量擷住這口氣)。參見圖八。



圖八

步驟四：慢慢輕輕地呼氣。參見圖九。

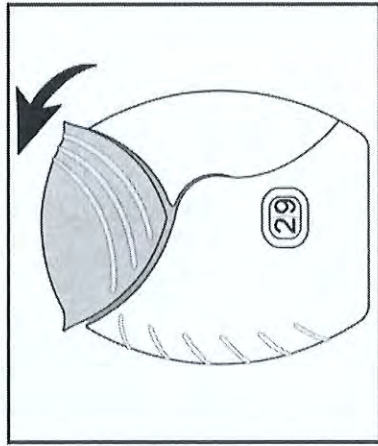
- 您可能無法嘗到或感覺到藥物，即使在您正確使用吸入器的情況下也是如此。
- 如果您沒有感覺到或嚐到藥物，切勿吸入另一劑量。



圖九

步驟五：關閉吸入器。參見圖十。

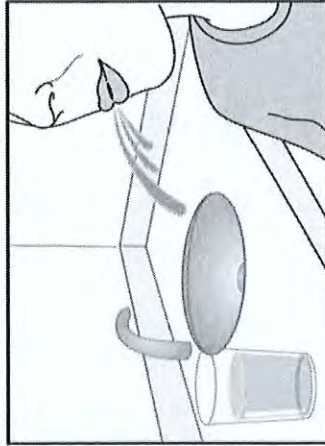
- 在關上吸口蓋之前，如有需要您可以清潔吸口，請使用乾面紙，但不需要常態性的清潔。
- 將吸口蓋向上滑動，直到蓋住整個吸口。



圖十

步驟六：漱洗口腔。參見圖十。

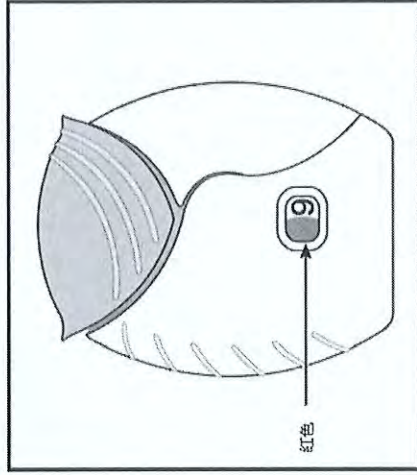
- 使用吸入器後，以水漱洗口腔，並把水吐出。請勿吞入水。



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：TW07 (USPI 06/2023)
版本日期：2023 年 6 月

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
廠址：Priority Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom
二級包裝廠：裕利股份有限公司
廠址：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
地址：台北市中正區忠孝西路一段六十六號二十三樓