FRONT

潤娃易利達92/22 mcg乾粉吸入劑
潤娃易利達184/22 mcg乾粉吸入劑
RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg Inhalation Powder
RELVAR ELLIPTA 184/22 mcg Inhalation Powder

衛部藥輸字第026318號
衛部藥輸字第027034號
本藥須由醫師處方使用

1 適應症與用途

1.1 慢性阻塞性肺病的維持治療

RELVAR ELLIPTA 92/22是一種吸入性的皮質類固醇/長效型$β_2$腎上腺素作用劑(ICS/LABA)複方製劑，適用於慢性阻塞性肺病(COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療。RELVAR ELLIPTA 92/22也適用於降低有惡化病史患者之COPD惡化。只有RELVAR ELLIPTA 92/22每天使用一次的劑量適合用於治療COPD。

重要使用限制：RELVAR ELLIPTA並不適用於緩解急性支氣管痙攣。

1.2 氣喘的治療

RELVAR ELLIPTA是一種ICS/LABA複方製劑，適用於治療適合使用吸入型皮質類固醇及長效型$β_2$作用劑合併治療的18歲及以上氣喘患者。

RELVAR ELLIPTA應用於使用長期氣喘控制藥物[例如吸入性皮質類固醇(ICS)]時病情控制不佳的患者，或其疾病有必要開始接受一種吸入性皮質類固醇(ICS)和長效型$β_2$腎上腺素作用劑(LABA)合併治療的患者。

重要使用限制

RELVAR ELLIPTA並不適用於緩解急性支氣管痙攣。

2 用法用量

RELVAR ELLIPTA應以每天吸入一次的方式投藥，且僅可經口吸入。吸入之後，患者應用水漱口，且不可吞下，這是為了幫助降低發生口咽念珠菌病的風險。

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。

由於部分患者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)。不論原因為何，使用RELVAR ELLIPTA的患者都不可再使用額外的LABA *[參見警語和注意事項(5.3、5.5、5.8、5.12)]*。

2.1 慢性阻塞性肺病

RELVAR ELLIPTA 92/22應以每天吸入一次的方式投藥。最大建議劑量為RELVAR ELLIPTA 92/22 mcg (遞送劑量)每天吸入一次(只有該劑量適合用於治療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。

2.2 氣喘

建議起始劑量是RELVAR ELLIPTA 92/22或RELVAR ELLIPTA184/22每次吸入一單位劑量，每天一次。

選擇RELVAR ELLIPTA的起始劑量時，須考量患者的疾病嚴重程度，並以先前接受的氣喘治療為依據，包括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。

最大建議劑量為RELVAR ELLIPTA 184/22 (遞送劑量)，每次吸入一單位劑量，每天一次。

藥效出現(定義為平均1秒用力呼氣量[FEV_1]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。

若患者對RELVAR ELLIPTA 92/22沒有充分的療效反應，將劑量提升至RELVAR ELLIPTA 184/22可能使氣喘控制獲得額外的改善。

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。

如果先前有效的RELVAR ELLIPTA用藥療程已無法提供充分的氣喘控制改善效果，應重新評估療程，且應考慮額外的治療選項(例如：將現行的RELVAR ELLIPTA含量換成更高的含量、加上額外的ICS，開始使用口服型皮質類固醇)。

3 劑型與含量規格

乾粉吸入劑。由淺灰色及淡藍色構成的拋棄式塑膠製吸入器，吸入器中裝有2條鋁箔製的貯藥囊送藥帶，每條送藥帶上有30個裝有僅供經口吸入用之藥粉的貯藥囊。其中一條送藥帶裝有fluticasone furoate (每個貯藥囊的調配劑量為100 mcg或200 mcg)，另一條送藥帶則裝有vilanterol (每個貯藥囊的調配劑量為25 mcg)。另外也有每條送藥帶上有14個貯藥囊的醫院用包裝。

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)。

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*[參見警語和注意事項(5.2)]*。**
- **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*[參見警語和注意事項(5.11)、性狀說明(11)]*。**

5 警語和注意事項

5.1 嚴重氣喘相關事件 – 住院、插管、死亡

使用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，在兒童與青少年患者中，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β2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患者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歲以上的青少年受試者：1項針對budesonide/formoterol乾粉吸入劑與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歲的兒童受試者，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項成人與青少年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歲以上之氣喘患者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β2腎上腺素作用劑。

[a]接受隨機分組並使用至少1劑研究藥物的受試者。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)發生事件的受試者人數。受試者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)治療的兒童受試者。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治療之受試者中的氣喘相關死亡病例有增加的現象(在13,176位使用salmeterol治療的受試者中有13例，在13,179位使用安慰劑治療的受試者中有3例；相對風險：4.37 [95% CI：1.25，15.34])。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。

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

COPD可能發生為期數小時的急性惡化，或為期數天或更久的慢性惡化。如果RELVAR ELLIPTA 100/25已經無法控制支氣管收縮的症狀、病患的吸入性短效型$β_2$腎上腺素作用劑失去效用，或者患者的短效型$β_2$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。此時應立即針對患者及COPD的治療方式進行重新評估。此情況下，將RELVAR ELLIPTA 100/25的每日劑量調升至超過建議劑量為不適當之做法。

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患者並再次檢視氣喘的治療方式，特別考量是否可能需要將現行的RELVAR ELLIPTA含量換成更高的含量、加上額外的ICS、或開始使用全身性皮質類固醇。患者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$β_2$作用劑的患者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，並指導患者應如何使用該藥物。

5.3 過度使用RELVAR ELLIPTA及與其他長效型$β_2$作用劑併用

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，也不可與其它含有LABA成分的藥物併用，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的患者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)的藥物。

5.4 吸入性皮質類固醇的局部影響

在臨床試驗中，使用RELVAR ELLIPTA治療的受試者曾發生口腔及咽部白色念珠菌(*Candida albicans*)局部感染。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，但有時可能須中斷使用RELVAR ELLIPTA。建議患者在吸入藥物之後用水漱口，且不可吞下，藉以幫助降低發生口咽念珠菌病的風險。

5.5 肺炎

曾在接受ICS治療的COPD患者中觀察到肺炎發生率升高的現象，包括須住院治療的肺炎。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。

醫師應持續注意COPD患者是否可能發生肺炎，因為這類感染的臨床表現有部份和COPD惡化的症狀相同。

COPD患者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患者的兩項12個月試驗中，接受fluticasone furoate/vilanterol合併療法治療之受試者通報發生肺炎的比例(50 mcg/25 mcg：6% [48例/820位受試者]；100 mcg/25 mcg：6% [51例/806位受試者]；或200 mcg/25 mcg：7% [55例/811位受試者])有較接受vilanterol 25 mcg治療之受試者(3% [27例/818位受試者])高的現象。在接受vilanterol或fluticasone furoate/vilanterol 50 mcg/25 mcg治療的受試者中並無任何發生致命性肺炎的病例。有1位接受fluticasone furoate/vilanterol 100 mcg/25 mcg治療的受試者及7位接受fluticasone furoate/vilanterol 200 mcg/25 mcg治療的受試者發生致命性肺炎(各治療組中的發生率皆<1%)。

在一項針對16,568位患有中度COPD及心血管疾病之受試者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組中的肺炎年發生率為每100個病患-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個病患-年0.2例)。

5.6 免疫抑制

正在使用會抑制免疫系統之藥物的患者會比身體健康的人更容易發生感染。以水痘和麻疹為例，正在使用皮質類固醇的兒童或成人如果受到感染，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，應特別小心避免曝露於感染環境。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傳播性感染的風險。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。如果患者曝露於水痘感染環境，可使用水痘帶狀皰疹免疫球蛋白(VZIG)進行預防性治療。如果患者曝露於麻疹感染環境，可使用混合型肌肉注射用免疫球蛋白(IG)進行預防性治療(VZIG與IG的完整處方資訊請參見個別的仿單內容)。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；或眼部單純皰疹的患者，使用ICS(如果必須使用)時應謹慎。

5.7 從全身性皮質類固醇轉換治療的患者

對從全身性皮質類固醇轉換成ICS的患者必須特別小心，因為在從全身性皮質類固醇轉換成全身吸收量較低之ICS的氣喘患者中，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)治療的患者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，患者如果受傷、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患者立即重新開始使用口服皮質類固醇(大劑量)，並向他們的醫師尋求進一步的指示。也應囑咐這些患者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患者在轉換成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(FEV_1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，也應觀察患者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。

患者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。

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，但有些患者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)。

5.8 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的治療劑量下，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*[參見警語和注意事項(5.9)、藥物交互作用(7.1)]*。

由於敏感患者使用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治療的患者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患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患者。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)，並應考慮使用其他療法來控制COPD或氣喘症狀。

5.9 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(如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*[參見藥物交互作用(7.1)、臨床藥理學(12.3)]*。

5.10 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，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。

5.11 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患者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患者不可使用RELVAR ELLIPTA *[參見禁忌(4)]*。

5.12 心血管影響

和其他的$β_2$作用劑一樣，vilanterol對某些患者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。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，亦即全身曝藥量較在COPD或氣喘患者中所見者分別高出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)的患者，使用RELVAR ELLIPTA時應謹慎。

在一項針對16,568位患有中度COPD及心血管疾病之受試者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個病患-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為每100個病患-年1.2至1.3例)。

5.13 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患者，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)的患者，應依據已確立的照護標準進行監測與治療。由於COPD患者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仍被認為對該患者的COPD治療相當重要，則強烈建議使用藥物來治療或預防骨質疏鬆症。

在針對3,255位患有中至重度COPD之受試者所進行的重複性12個月試驗中，接受fluticasone furoate/vilanterol合併療法治療的受試者有2%通報發生骨折(50 mcg/25 mcg：2% [14例/820位受試者]；100 mcg/25 mcg：2% [19例/806位受試者]；或200 mcg/25 mcg：2% [14例/811位受試者])，僅接受vilanterol 25 mcg治療之受試者中的通報率則為<1% (8例/818位受試者)。

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年的死亡率試驗中也有類似的發現。

5.14 青光眼與白內障

曾有COPD或氣喘患者在長期使用ICS之後發生青光眼、眼內壓升高、白內障及罕見疾病如中心性漿液性脈絡膜視網膜病變(CSCR)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。

5.15 合併症

和所有含有擬交感神經胺成分的藥物一樣，對患有痙攣性疾病或甲狀腺毒症的患者或對擬交感神經胺異常敏感的患者，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。

5.16 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 *[參見不良反應(6.3)]*。

β腎上腺素作用劑類的藥物可能會使某些患者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或氣喘患者進行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。

5.17 對生長的影響

經口吸入的皮質類固醇用於兒童和青少年時，可能導致生長速率下降 *[參見特殊族群之使用(8.4)]*。

6 不良反應

使用LABA可能會導致：

- **嚴重氣喘相關事件 – 住院、插管、死亡 *[參見警語和注意事項(5.1)]***
- **心血管影響 *[參見警語和注意事項(5.12)]***

使用全身性與局部性皮質類固醇可能會導致：

- **白色念珠菌感染 *[參見警語和注意事項(5.4)]***
- **COPD患者發生肺炎的風險升高 *[參見警語和注意事項(5.5)]***
- **免疫抑制 *[參見警語和注意事項(5.6)]***
- **腎上腺皮質功能亢進與腎上腺抑制 *[參見警語和注意事項(5.8)]***
- **骨質密度降低 *[參見警語和注意事項(5.13)]***

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。

6.1 慢性阻塞性肺病(COPD)的臨床試驗使用經驗

RELVAR ELLIPTA的臨床研究計劃共涵蓋超過24,000位參與2項6個月肺功能試驗、2項12個月惡化試驗、一個死亡率試驗及6項其他較短期之試驗的COPD患者。共有6,174位罹患COPD的受試者接受至少1劑RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg的治療，並有1,087位受試者接受較高劑量之fluticasone furoate/vilanterol的治療。以下的安全性資料係以為期6個月及12個月的療效確認試驗為依據。在其他試驗中所觀察到的不良反應和在療效確認試驗中所見者大致相同。

6個月試驗：

表1中的RELVAR ELLIPTA 100/25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2,254位受試者中，有70%為男性，並有84%為高加索人。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FEV_1百分比為48% (範圍：14%至87%)，使用支氣管擴張劑後的平均FEV_1/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%)。

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

表2. 在慢性阻塞性肺病患者中，RELVAR ELLIPTA 100/25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 100 mcg/25 mcg (n=410) %	Vilanterol 25 mcg (n=408) %	Fluticasone Furoate 100 mcg (n=410) %	安慰劑 (n=412) %
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位受試者，其中有57%為男性，並有85%為高加索人。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FEV_1百分比為45% (範圍：12%至91%)，使用支氣管擴張劑後的平均FEV_1/FVC比值為46% (範圍：17%至81%)，這表示受試族群的氣道阻塞程度為中度至極重度受損。受試者每天吸入一次下列藥物：RELVAR ELLIPTA 100 mcg/25 mcg、RELVAR ELLIPTA 200 mcg/25 mcg、fluticasone vilanterol 50 mcg/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治療12個月之受試者(N=806)中的發生率≥3%的不良反應包括背痛、肺炎*[參見警語和注意事項(5.5)]*、支氣管炎、鼻竇炎、咳嗽、口咽疼痛、關節痛、流行性感冒、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[FEV_1 ≥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)之受試者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位受試者，其中有4,140位接受RELVAR ELLIPTA 100/25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治療之受試者中的發生率≥3%且較安慰劑組常見的不良反應包括肺炎、背痛、高血壓及流行性感冒。

6.2 氣喘的臨床試驗使用經驗

以RELVAR ELLIPTA治療氣喘，曾在18項為期各為4到76週、收錄9,969名氣喘患者的雙盲、平行分組對照試驗(11項含安慰劑)中接受研究。RELVAR ELLIPTA 100/25在2,369名受試者身上接受研究，而RELVAR ELLIPTA 200/25則是在956名受試者身上接受研究。雖然這些試驗中包括年齡12到17歲的受試者，RELVAR ELLIPTA並未核准用於此年齡患者*[參見特殊族群之使用(8.4)]*。以下安全性資料是以2項12週療效試驗、1項24週療效試驗及2項長期試驗為依據。

12週試驗

試驗1是一項在罹患氣喘的成年和青少年受試者中，以fluticasone furoate 100 mcg和安慰劑作為比較基準，評估RELVAR ELLIPTA 100/25療效的12週試驗。在609名受試者中，58%為女性，84%為白人；平均年齡為40歲。RELVAR ELLIPTA 100/25相關不良反應的發生率已列於表3。

表3. 在氣喘患者中，RELVAR ELLIPTA 100/25組中之發生率≥2%且高於安慰劑組的不良反應(試驗1)

不良反應	RELVAR ELLIPTA 100/25 (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			
口咽疼痛	2	2	1
發聲困難	2	1	0

[a] 包括口腔念珠菌病及口咽念珠菌病。

試驗2是一項在罹患氣喘的成年和青少年受試者中，評估RELVAR ELLIPTA 100/25、RELVAR ELLIPTA 200/25和fluticasone furoate 100 mcg療效的12週試驗。此項試驗無安慰劑組。在1,039名受試者中，60%為女性，88%為白人；平均年齡為46歲。RELVAR ELLIPTA 100/25和RELVAR ELLIPTA 200/25相關不良反應的發生率已列於表4。

表4. 在氣喘患者中，RELVAR ELLIPTA 100/25和RELVAR ELLIPTA 200/25組中之發生率≥2%的不良反應(試驗2)

不良反應	RELVAR ELLIPTA 200/25 (n = 346) %	RELVAR ELLIPTA 100/25 (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			
口咽疼痛	2	2	1
咳嗽	1	2	1

24週試驗

試驗3是一項在罹患氣喘的成年和青少年受試者中，評估RELVAR ELLIPTA 200/25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。在586名受試者中，59%為女性，84%為白人；平均年齡為46歲。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治療組受試者中發生率≥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，是以一項在罹患氣喘的成年和青少年受試者中，評估RELVAR ELLIPTA 100/25每天一次(n = 201)、RELVAR ELLIPTA 200/25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4)作為依據。整體而言，63%為女性而67%為白人。平均年齡為39歲；青少年（12到17歲）佔試驗族群的16%。除了表3和表4列出的反應外，在接受RELVAR ELLIPTA 100/25或RELVAR ELLIPTA 200/25治療12個月的受試者中發生率≥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。

惡化試驗

在一項24到76週的試驗中，受試者接受RELVAR ELLIPTA 100/25 (n = 1,009)或fluticasone furoate 100 mcg (n = 1,010)的治療(試驗5)。參加此項試驗的受試者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。整體而言，67%為女性而73%為白人；平均年齡為42歲(12到17歲的青少年佔試驗族群的14%)，雖然這項試驗中包括年齡12到17歲的受試者，RELVAR ELLIPTA並未核准用於此年齡患者*[參見特殊族群之使用(8.4)]*。RELVAR ELLIPTA 100/25治療組內有10名受試者(1%)發生氣喘相關住院事件，而fluticasone furoate 100 mcg治療組內則有7名(0.7%)。在12到17歲受試者中，RELVAR ELLIPTA 100/25治療組(n = 151)內有4名受試者(2.6%)發生氣喘相關住院事件，而fluticasone furoate 100 mcg治療組(n = 130)內則沒有受試者發生。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。

6.3 上市後使用經驗

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。

7 藥物交互作用

7.1 細胞色素P450 3A4抑制劑

Fluticasone furoate與vilanterol (RELVAR ELLIPTA的個別成分)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的全身曝藥量。考慮將RELVAR ELLIPTA與ketoconazole或其他已知的強效CYP3A4抑制劑(如ritonavir、clarithromycin、conivaptan、indinavir、itraconazole、lopinavir、nefazodone、nelfinavir、saquinavir、telithromycin、troleandomycin、voriconazole)合併投予時應謹慎*[參見警語和注意事項(5.9)及臨床藥理學(12.3)]*。

7.2 單胺氧化酶抑制劑與三環抗憂鬱劑

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間期之藥物治療的患者，或停用這類藥物未達2週的患者，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。

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

β阻斷劑不僅會阻斷β作用劑(如vilanterol，RELVAR ELLIPTA的成分之一)的肺部作用，也可能會促使COPD或氣喘患者發生嚴重的支氣管痙攣。因此，COPD或氣喘的患者通常不可使用β阻斷劑治療。然而，在某些情況下，這些患者除了使用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。

7.4 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 特定族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

在對孕婦使用RELVAR ELLIPTA、fluticasone furoate或vilanterol方面，目前並無足夠的資料。在對孕婦使用RELVAR ELLIPTA方面有一些臨床上的考量*[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 (成人)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：*目前並無任何評估於分娩與生產期間使用RELVAR ELLIPTA之影響的人體試驗。由於β作用劑可能會干擾子宮收縮，因此，只有對效益明顯超越風險的患者才可於分娩期間使用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之5倍與40倍的fluticasone furoate與vilanterol (以mcg/m²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。**