

# 安肺樂易利達 55/22 mcg 乾粉吸入劑

## ANORO™ ELLIPTA™ 55/22 mcg Inhalation Powder

衛部藥輸字第 026315 號  
本藥須由醫師處方使用

### 警語：氣喘相關死亡

長效型 $\beta_2$  腎上腺素作用劑(LABA)會升高發生氣喘相關死亡的風險。一項比較在一般氣喘治療中加入另一種 LABA (salmeterol)和加入安慰劑之安全性在美國進行的大型安慰劑對照性試驗資料顯示，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。這項 salmeterol 的相關發現一般認為是所有 LABA (包括 vilanterol，即 ANORO™ ELLIPTA™的活性成分之一)的類別作用[參見警語和注意事項(5.1)]。

ANORO ELLIPTA 用於氣喘患者的安全性與療效尚未確立。ANORO ELLIPTA 並不適用於治療氣喘。

### 1 適應症與用途

ANORO ELLIPTA 是一種抗膽鹼激性藥物/長效型 $\beta_2$  腎上腺素作用劑 (anticholinergic/LABA)複方製劑，適用於以長期每日使用一次的方式做為慢性阻塞性肺病 (COPD)患者之氣道阻塞症狀的維持治療用藥。

**重要使用限制：**ANORO ELLIPTA 並不適用於緩解急性支氣管痙攣或治療氣喘。

### 2 用法用量

ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 55 mcg/22 mcg)(遞送劑量)應以每天吸入一次的方式投藥，且僅可經口吸入。

ANORO ELLIPTA 應每天於相同時間投藥。每 24 小時不可使用 ANORO ELLIPTA 超過 1 次。

對老年患者、腎功能受損患者或中度肝功能受損患者，都不須調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

### 3 劑型與含量規格

乾粉吸入劑。由淺灰色及紅色構成的拋棄式塑膠製吸入器，吸入器中裝有 2 條雙層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 umeclidinium (每個貯藥囊的調配劑量為 62.5 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 7 個貯藥囊的醫院用包裝。

每次吸入單劑 umeclidinium/vilanterol 可提供 55 mcg/22 mcg (遞送劑量)的 umeclidinium/vilanterol。

除非另外註明，否則下文中所提及的 ANORO ELLIPTA 或 umeclidinium/vilanterol 的劑量皆指調配劑量。

## 4 禁忌

ANORO ELLIPTA 禁用於有嚴重乳蛋白過敏問題的患者，或已證實對 umeclidinium、vilanterol 或任何賦形劑過敏的患者[參見警語和注意事項(5.6)、性狀說明(11)]。

## 5 警語和注意事項

### 5.1 氣喘相關死亡

- 一項針對氣喘患者所進行的大型安慰劑對照試驗的資料顯示，LABA 可能會升高發生氣喘相關死亡的風險。目前並無任何資料可據以判定 COPD 患者的死亡率是否會因使用 LABA 而升高。
- 一項比較在一般氣喘治療中加入另一種 LABA (salmeterol)和加入安慰劑之安全性在美國進行的 28 週安慰劑對照性試驗顯示，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])。發生氣喘相關死亡之風險升高的現象一般認為是一種 LABA (包括 vilanterol，即 ANORO ELLIPTA 的活性成分之一)的類別作用。
- 目前尚未進行過任何足以判定在使用 ANORO ELLIPTA 治療之患者中，氣喘相關死亡率是否會升高的研究。ANORO ELLIPTA 用於氣喘患者的安全性與療效尚未確立。

ANORO ELLIPTA 並不適用於治療氣喘。

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

ANORO ELLIPTA 不可用於緩解急性症狀，例如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 ANORO 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 ANORO 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 $\beta_2$ 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 ANORO ELLIPTA 時也應同時處方一種吸入性短效型 $\beta_2$ 作用劑，並指導患者應如何使用該藥物。使用吸入性短效型 $\beta_2$ 作用劑的情形增加乃是病情惡化的訊號，此時應立即就醫診察。

COPD 可能會在數小時內急遽惡化，也可能會在數天或更長的時間內緩慢惡化。如果 ANORO ELLIPTA 無法繼續控制支氣管收縮的症狀；患者所使用之吸入性短效型 $\beta_2$ 作用劑的效果變差；或是患者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，應立即針對患者及 COPD 的治療方式進行重新評估。此時並不適合將 ANORO ELLIPTA 的每日劑量提高超過建議劑量。

### 5.3 過度使用 ANORO ELLIPTA 及與其他長效型 $\beta_2$ 作用劑併用

ANORO 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

ANORO 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 與強效細胞色素 P450 3A4 抑制劑的藥物交互作用**

將 ANORO ELLIPTA 與長期使用的 ketoconazole 及其他已知的強效細胞色素 P450 3A4 (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，因為可能會發生心血管不良反應增加的現象[參見藥物交互作用(7.1)、臨床藥理學(12.3)]。

#### **5.5 反常性支氣管痙攣**

和其他的吸入性藥物一樣，ANORO 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 ANORO 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 ANORO ELLIPTA、並施以替代性治療。

#### **5.6 過敏反應**

投予 ANORO ELLIPTA 之後可能會發生過敏反應。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，有嚴重乳蛋白過敏問題的患者不可使用 ANORO ELLIPTA [參見禁忌(4)]。

#### **5.7 心血管影響**

和其他的 $\beta_2$ 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，包括心搏速率、收縮壓或舒張壓升高，或是相關的症狀[參見臨床藥理學(12.2)]。如果發生這類影響，可能須停用 ANORO 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。

因此，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 ANORO ELLIPTA 時應謹慎。

#### **5.8 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 ANORO 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血症更加惡化。

#### **5.9 狹角性青光眼惡化**

對患有狹角性青光眼的患者，使用 ANORO ELLIPTA 時應謹慎。處方醫師和患者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、與充血性結膜炎所造成的紅眼有關之視覺上有光影或多彩影像及角膜水腫)。應指示患者，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向醫師諮詢。

#### **5.10 尿滯留惡化**

對有尿滯留問題的患者，使用 ANORO ELLIPTA 時應謹慎。處方醫師和患者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患者。應指示患者，如果出現這些徵兆或症狀，應立即向醫師諮詢。

#### **5.11 低血鉀與高血糖**

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)，可能會引發心血管不良反應。血鉀降低的現象通常都很短暫，並不須加以補充。β作用劑類的藥物可能會使某些患者發生暫時性的高血糖現象。在 4 項為期 6 個月的針對 COPD 患者進行 ANORO ELLIPTA 評估的研究中，並無證據顯示治療會對血糖或血鉀造成影響。

## 6 不良反應

LABA (如 vilanterol，ANORO ELLIPTA 的活性成分之一)會升高發生氣喘相關死亡的風險。ANORO ELLIPTA 並不適用於治療氣喘[參見加框警語及警語和注意事項(5.1)]。

下列不良反應在其他段落中有更為詳細的說明：

- 反常性支氣管痙攣[參見警語和注意事項(5.5)]
- 心血管影響[參見警語和注意事項(5.7)]
- 狹角性青光眼惡化[參見警語和注意事項(5.9)]
- 尿滯留惡化[參見警語和注意事項(5.10)]

### 6.1 臨床試驗的經驗

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。

ANORO ELLIPTA 的臨床研究計劃共涵蓋 8,138 位參與 4 項為期 6 個月的肺功能試驗、1 項為期 12 個月的長期安全性試驗及 9 項其他較短期之試驗的 COPD 患者。共有 1,124 位受試者接受至少 1 劑 ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg) 的治療，並有 1,330 位受試者接受較高劑量之 umeclidinium/vilanterol (125 mcg/25 mcg) 的治療。以下的安全性資料係以 4 項 6 個月試驗及 1 項 12 個月試驗為依據。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 ANORO ELLIPTA 相關不良事件發生率係以 4 項 6 個月試驗為依據：2 項安慰劑對照試驗(試驗 1 和 2；受試人數分別為 n=1,532 及 n=1,489)及 2 項活性藥物對照試驗(試驗 3 和 4；受試人數分別為 n=843 及 n=869)。在 4,733 位受試者中，有 68% 為男性，有 84% 為高加索人。其平均年齡為 63 歲，平均吸菸史為 45 包年(pack years)，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 1 秒用力呼氣量(FEV<sub>1</sub>)百分比為 48% (範圍：13%至 76%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV<sub>1</sub>/用力肺活量(FVC)比值為 0.47 (範圍：0.13 至 0.78)，平均回復百分比為 14% (範圍：-45%至 109%)。

受試者每天一次吸入一劑下列藥物：ANORO ELLIPTA、umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg、umeclidinium 62.5 mcg、umeclidinium 125 mcg、vilanterol 25 mcg、活性對照藥物或安慰劑。

表 1. 在慢性阻塞性肺病患者中，ANORO ELLIPTA 組中之發生率≥1%且高於安慰劑組的不良反應

| 不良反應         | 安慰劑<br>(n=555)<br>% | ANORO<br>ELLIPTA<br>(n=842)<br>% | Umeclidinium<br>62.5 mcg<br>(n=418)<br>% | Vilanterol<br>25 mcg<br>(n=1,034)<br>% |
|--------------|---------------------|----------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|
| 感染與寄生蟲侵染     |                     |                                  |                                          |                                        |
| 咽炎           | <1                  | 2                                | 1                                        | 2                                      |
| 鼻竇炎          | <1                  | 1                                | <1                                       | 1                                      |
| 下呼吸道感染       | <1                  | 1                                | <1                                       | <1                                     |
| 胃腸道疾患        |                     |                                  |                                          |                                        |
| 便秘           | <1                  | 1                                | <1                                       | <1                                     |
| 腹瀉           | 1                   | 2                                | <1                                       | 2                                      |
| 肌肉骨骼與結締組織疾患  |                     |                                  |                                          |                                        |
| 四肢疼痛         | 1                   | 2                                | <1                                       | 2                                      |
| 肌肉痙攣         | <1                  | 1                                | <1                                       | <1                                     |
| 頸部疼痛         | <1                  | 1                                | <1                                       | <1                                     |
| 全身性疾患與投藥部位症狀 |                     |                                  |                                          |                                        |
| 胸痛           | <1                  | 1                                | <1                                       | <1                                     |

在 ANORO ELLIPTA 組中之發生率低於 1%但高於安慰劑組的其他不良反應包括：咳嗽帶痰、口乾、消化不良、腹痛、胃食道逆流相關疾病、嘔吐、肌肉骨骼性胸痛、胸部不適、虛弱、心房纖維顫動、心室期外收縮、上心室期外收縮、心肌梗塞、搔癢、皮疹、以及結膜炎。

**12 個月試驗：**在一項長期安全性試驗中，有 335 位受試者使用 umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg 或安慰劑治療長達 12 個月。這項長期安全性試驗中的人口統計學特性與基本特性和上述的安慰劑對照性療效試驗大致相同。在這項試驗中，umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg 治療組中之發生率高於或等於 1%且超過安慰劑組的不良反應包括：頭痛、背痛、鼻竇炎、咳嗽、泌尿道感染、關節痛、噁心、眩暈、腹痛、肋膜痛、病毒性呼吸道感染、牙痛、以及糖尿病。

## 7 藥物交互作用

### 7.1 細胞色素 P450 3A4 抑制劑

Vilanterol (ANORO ELLIPTA 的成分之一)為 CYP3A4 的作用受質。與強效的 CYP3A4 抑制劑 ketoconazole 合併投予會升高 vilanterol 的全身曝藥量。考慮將 ANORO 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[參見警語和注意事項(5.4)、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 $\beta_2$ 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的風險。

## 7.3 $\beta$ 腎上腺素接受體阻斷劑

$\beta$ 阻斷劑不僅會阻斷 $\beta$ 作用劑(如 vilanterol，ANORO ELLIPTA 的成分之一)的肺部作用，也可能會促使 COPD 患者發生嚴重的支氣管痙攣。因此，COPD 患者通常不可使用 $\beta$ 阻斷劑治療。不過，在某些情況下，這些患者除了使用 $\beta$ 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 $\beta$ 阻斷劑，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 $\beta$ 作用劑(如 vilanterol，ANORO ELLIPTA 的成分之一)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 ANORO ELLIPTA 與非保鉀利尿劑合併投予時仍應謹慎。

## 7.5 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 ANORO 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[參見警語和注意事項(5.9、5.10)、不良反應(6)]。

# 8 特殊族群之使用

## 8.1 懷孕

致畸作用：妊娠用藥分級 C。目前並無任何適當且控制良的對孕婦使用 ANORO ELLIPTA 或其個別成分(umeclidinium 與 vilanterol)的試驗。由於動物生殖研究並不一定能預測人體的反應，因此，只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用 ANORO ELLIPTA。應囑咐女性患者，如果她們在使用 ANORO ELLIPTA 期間懷孕，一定要和她們的醫師連絡。

**Umeclidinium**：對大鼠及兔子分別投予約相當於成人 MRHDID (人體每日最高建議吸入劑量)之 50 倍及 200 倍的劑量(以 AUC 為比較基礎，大鼠的母體吸入劑量高達 278 mcg/kg/day，兔子的母體皮下給藥劑量高達 180 mcg/kg/day)之後，並未發現任何致畸作用。

**Vilanterol**：對大鼠及兔子分別投予約相當於成人 MRHDID 之 13,000 倍及 70 倍的劑量(大鼠是以 mcg/m<sup>2</sup> 為比較基礎，母體吸入劑量高達 33,700 mcg/kg/day；兔子則是以 AUC 為比較基礎，母體吸入劑量高達 591 mcg/kg/day)之後，並未發現任何致畸作用。然而，對兔子投予約相當於成人 MRHDID 之 450 倍的劑量(以 AUC 為比較基礎，母體吸入劑量或皮下給藥劑量分別為 5,740 或 300 mcg/kg/day)之後，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。

非致畸作用：**Umeclidinium**：對大鼠投予約相當於成人MRHDID之80倍的劑量(以AUC為比較基礎，母體皮下給藥劑量高達180 mcg/kg/day)之後，對周產期及出生後的發育並無任何影響。

**Vilanterol**：對大鼠投予約相當於成人MRHDID之3,900倍的劑量(以mcg/m<sup>2</sup>為比較基礎，母體口服劑量高達10,000 mcg/kg/day)之後，對周產期及出生後的發育並無任何影響。

## 8.2 分娩與生產

目前並無任何適當且控制良好的人體試驗曾探討過在分娩與生產期間使用 ANORO ELLIPTA 的影響。

由於β作用劑可能會干擾子宮收縮，因此，只有在潛在效益超越潛在風險的情況下，才可於分娩期間使用 ANORO ELLIPTA。

## 8.3 授乳母親

ANORO ELLIPTA：目前並不確知 ANORO ELLIPTA 是否會分泌進入人類的乳汁。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，因此，對授乳母親投予 ANORO ELLIPTA 時應謹慎。由於目前在授乳母親使用 ANORO ELLIPTA 方面並無任何控制良好之人體試驗的資料，因此，應根據個別成分的資料，並考慮 ANORO ELLIPTA 對母親的重要性，然後做出是要停止授乳還是停用 ANORO ELLIPTA 的決定。

Umeclidinium：目前並不確知 umeclidinium 是否會分泌進入人類的乳汁。不過，對授乳大鼠投予約相當於成人 MRHDID 之 25 倍的劑量之後，曾導致 2 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。

Vilanterol：目前並不確知 vilanterol 是否會分泌進入人類的乳汁。不過，有其他的 β<sub>2</sub> 作用劑曾在人類的乳汁中檢出。

## 8.4 兒童之使用

ANORO ELLIPTA 並不適用於兒童。用於兒童病患的安全性與療效尚未確立。

## 8.5 老年人之使用

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

使用 ANORO ELLIPTA 治療 COPD 的臨床試驗共收錄了 2,143 位 65 歲(含)以上的受試者，其中有 478 位為 75 歲(含)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受試者與較年輕的受試者之間發現治療反應方面的差異。

## 8.6 肝功能不全患者

在中度肝功能不全(Child-Pugh 評分為 7-9 分)的患者中，C<sub>max</sub> 與 AUC 皆未出現相關的升高現象，中度肝功能不全患者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患者進行過相關的研究[參見臨床藥理學(12.3)]。

## 8.7 腎功能不全患者

和健康受試者相比較，umeclidinium 或 vilanterol 在嚴重腎功能不全(CrCl<30 毫升/分鐘)之受試者中的曝藥量皆無明顯升高的現象。對腎功能不全的患者，並不須調整劑量[參見臨床藥理學(12.3)]。

## 10 過量

目前尚無 ANORO ELLIPTA 使用過量的病例報告。

ANORO ELLIPTA 含有 umeclidinium 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 ANORO ELLIPTA。用藥過量時的處置方式包括停用 ANORO 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。

### 10.1 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。不過，在對 COPD 患者連續 14 天每天一次吸入投予劑量高達 1,000 mcg (每日最高建議劑量的 16 倍)的 umeclidinium 之後，並未發現任何全身性的抗膽鹼激性不良作用。

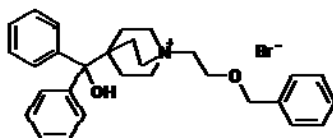
### 10.2 Vilanterol

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/或出現或更加擴大的β腎上腺素刺激作用的任何徵兆與症狀 (如心絞痛、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、癲癇發作、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。

## 11 性狀說明

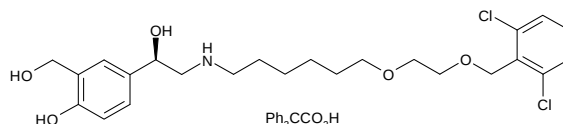
ANORO ELLIPTA 是一種乾粉吸入劑，本品可透過經口吸入的方式將 umeclidinium (一種抗膽鹼激性藥物)與(一種 LABA)同時遞送至患者體內。

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，分子式為  $C_{29}H_{34}NO_2 \cdot Br$  (四級胺溴化物)。本品極微溶於水。

Vilanterol trifenate 的化學名為 triphenylacetic acid-4-[(1R)-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，分子式為  $C_{24}H_{33}Cl_2NO_5 \cdot C_{20}H_{16}O_2$ 。本品幾乎不溶於水。

ANORO ELLIPTA 為由淺灰色及紅色構成的塑膠製吸入器，吸入器中裝有 2 條雙層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 umeclidinium bromide (74.2 mcg，相當於 62.5 mcg 的 umeclidinium)、硬脂酸鎂(75 mcg)及

單水乳糖(12.5 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 25 mcg 的 vilanterol)、硬脂酸鎂(125 mcg)及單水乳糖 (12.5 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，並可隨時分散進入患者透過吸口吸氣所產生的氣流中。

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 ANORO ELLIPTA 可遞送 55 mcg (遞送劑量)的 umeclidinium 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( $FEV_1/FVC$  低於 70%且  $FEV_1$  低於 30%預計值，或  $FEV_1$  低於 50%預計值加慢性呼吸衰竭的 COPD)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 66.5 升/分鐘(範圍：43.5 至 81.0 升/分鐘)。

實際遞送進入肺部的藥量須視病患的個人因素而定，如吸氣流量概況。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

**ANORO ELLIPTA：**ANORO ELLIPTA 含有 umeclidinium 與 vilanterol 兩種成分。

以下關於其個別成分之作用機制的說明適用於 ANORO ELLIPTA。這 2 種藥物乃是不同類別的藥物(一種是抗膽鹼激性藥物，一種是 LABA)，其對臨床指標與生理指標的影響各不相同。

**Umeclidinium：**Umeclidinium 是一種長效型抗毒蕈鹼藥物，通常又稱為抗膽鹼藥物。其對毒蕈鹼受體亞型 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透過抑制平滑肌上的 M3 接受體，從而導致支氣管擴張。在人類及動物來源的受體和分離器官樣本中證實其拮抗作用的競爭性及可逆性。臨床前的體外試驗及活體研究顯示，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 的功能選擇性與 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 $\beta_2$ 受體是支氣管平滑肌中主要的腎上腺素受體，而 $\beta_1$ 受體則是心臟中的主要受體，但在人類的心臟中也有 $\beta_2$ 受體，且佔所有腎上腺素受體的 10%至 50%。這些受體的確切功能尚未確立，但他們會提高 $\beta_2$ 作用劑造成心臟影響的可能性，即使是具高度選擇性的 $\beta_2$ 作用劑亦然。

$\beta_2$ 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。

### 12.2 藥效學

**心血管影響：**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 86 位健康受試者探討 QTc 間期延長的情形。在 umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg 組與 umeclidinium/vilanterol 500 mcg/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%信賴區間上邊界值)分別為 4.6 (7.1)毫秒與 8.2 (10.7)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 umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg 組與 umeclidinium/vilanterol 500 mcg/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 8.8 (10.5)下/分鐘與 20.5 (22.3)下/分鐘。

**慢性阻塞性肺病：**在 6 個月與 12 個月的試驗中，曾針對經確診患有 COPD 的受試者利用 24 小時 Holter 氏心電圖監測來評估 ANORO ELLIPTA 對心律的影響：有 53 位受試者使用 ANORO ELLIPTA 治療，281 受試者使用 umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg 治療，並有 182 位受試者使用安慰劑治療。結果並未發現任何具臨床意義的心律影響。

### 12.3 藥物動力學

在 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。

**吸收：***Umeclidinium*：Umeclidinium 的血中濃度可能無法預測治療的效果。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 ANORO ELLIPTA 之後，可於 14 天內達到穩定狀態，且蓄積量最高為 1.8 倍。

*Vilanterol*：Vilanterol 的血中濃度可能無法預測治療的效果。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 ANORO ELLIPTA 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：***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%。

**代謝：***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 糖蛋白(P-gp)轉運體的作用受質。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。代謝產物的全身曝藥量極低。

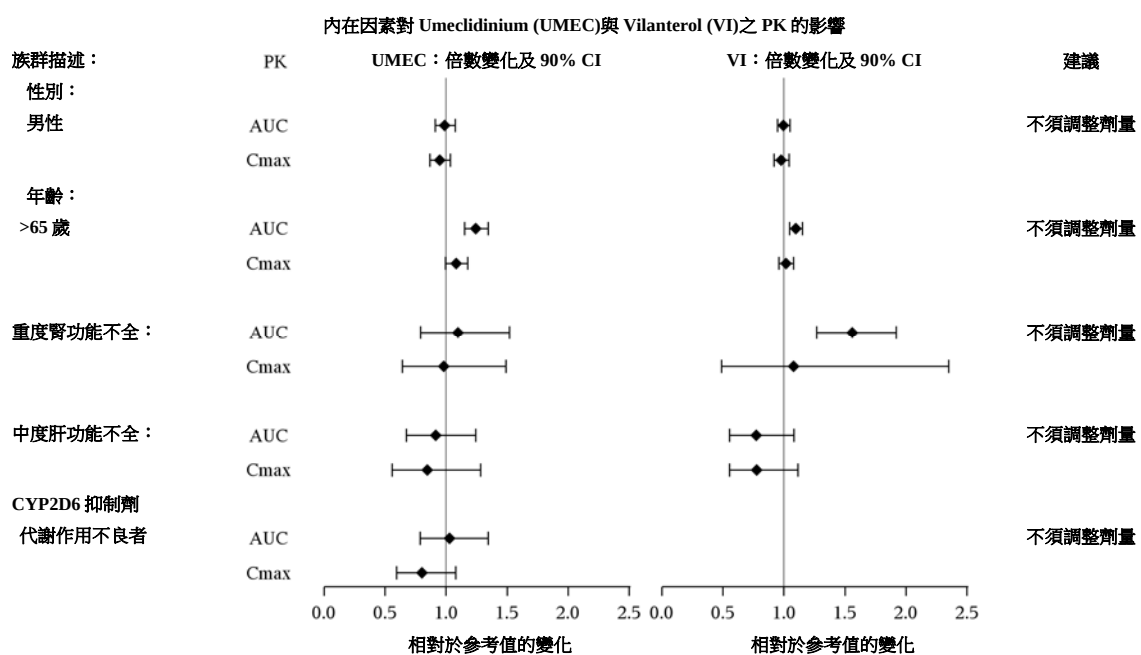
*Vilanterol*：體外試驗的資料顯示，vilanterol 主要是透過 CYP3A4 的作用進行代謝，並且是 P-gp 轉運體的作用受質。Vilanterol 會代謝成一系列 $\beta_1$ 與 $\beta_2$ 作用活性明顯降低的代謝物。

**排除：***Umeclidinium*：靜脈注射投予經放射標記的 umeclidinium 之後，恆量試驗的結果顯示，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。以每日一次之方式投藥後的有效半衰期為 11 小時。

**Vilanterol**：口服投予經放射標記的 vilanterol 之後，恆量試驗的結果顯示，有 70% 的放射標記出現於尿液，並有 30% 出現於糞便。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。

**特殊族群**：腎功能與肝功能不全及其他內在因素對 umeclidinium 與 vilanterol 之藥物動力學的影響如圖 1 所示。根據群體藥物動力學分析的結果，並無任何證據顯示年齡 (40 至 93 歲) (見圖 1)、性別 (69% 為男性) (見圖 1)、使用吸入性皮質類固醇 (48%) 或體重 (34 至 161 公斤) 會對 umeclidinium 或 vilanterol 的全身曝藥量造成具臨床意義的影響。此外，也沒有任何證據顯示種族會造成具臨床意義的影響。

圖1. 內在因素對Umeclidinium與Vilanterol之藥物動力學(PK)的影響



**肝功能不全**：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 ANORO ELLIPTA 之藥物動力學的影響。並無任何證據顯示 umeclidinium 或 vilanterol 的全身曝藥量 ( $C_{max}$  與 AUC) 有升高的現象 (見圖 1)。和健康受試者相比較，並無任何證據顯示中度肝功能不全患者中的蛋白結合率會有所改變。目前尚未針對嚴重肝功能不全的受試者進行過 ANORO ELLIPTA 的評估。

**腎功能不全**：曾針對嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率 < 30 毫升/分鐘) 的受試者評估 ANORO ELLIPTA 的藥物動力學。在重度腎功能受損的受試者中，和健康受試者相比較，umeclidinium 的全身曝藥量並無升高的現象，vilanterol 的全身曝藥量 ( $AUC_{(0-24)}$ ) 則要高出 56% (見圖 1)。和健康受試者相比較，並無任何證據顯示嚴重腎功能不全患者中的蛋白結合率會有所改變。

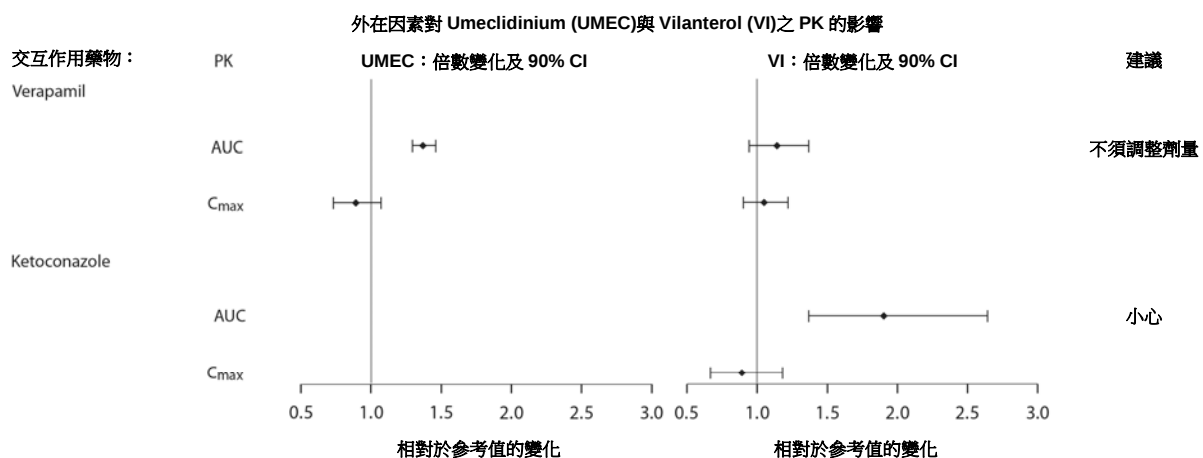
**藥物交互作用：**將 umeclidinium 與 vilanterol 透過吸入途徑合併給藥時，各成分的藥物動力學參數和將各個活性成分分開給藥時所見的結果大致相同。

**細胞色素 P450 3A4 抑制劑：**Vilanterol 是 CYP3A4 的作用受質。曾針對健康受試者進行過一項雙盲、重複投藥的雙向交叉藥物交互作用試驗，藉以探討將 vilanterol 25 mcg 乾粉吸入劑與 ketoconazole 400 mg 合併投予時的藥物動力學影響及藥效學影響。與 ketoconazole 400 mg 合併投予時，單次及多次投藥後的 vilanterol 血中濃度都要比和安慰劑合併投予時高(見圖 2)。Vilanterol 的曝藥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。

**P 糖蛋白轉運體抑制劑：**Umeclidinium 與 vilanterol 皆為 P 糖蛋白(P-gp)的作用受質。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 與 vilanterol 之穩定狀態藥物動力學的影響。結果在 umeclidinium 或 vilanterol 的 C<sub>max</sub> 方面皆未發現任何影響；不過，umeclidinium 的 AUC 有升高約 1.4 倍的現象，vilanterol 的 AUC 則未受到任何影響(見圖 2)。

**細胞色素 P450 2D6 抑制劑：**體外試驗顯示，umeclidinium 主要是透過 CYP2D6 的作用進行代謝。不過，對 CYP2D6 作用正常(代謝作用超快、廣泛及中等的受試者)與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)的全身曝藥量方面，並未發現任何具臨床意義的差異(見圖 1)。

圖 2. 外在因素對 Umeclidinium 與 Vilanterol 之藥物動力學(PK)的影響



## 13 非臨床毒理學

### 13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

**ANORO ELLIPTA：**目前尚未針對 ANORO 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 umeclidinium 與 vilanterol 所進行的研究，說明如下。

**Umeclidinium：**在對大鼠和小鼠分別投予高達 137 mcg/kg/day 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 20 倍與

25/20 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 在下列基因毒性試驗的檢測結果都呈陰性反應：體外 Ames 試驗、體外小鼠淋巴瘤試驗、以及活體大鼠骨髓微核試驗。

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 100 倍及 50 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 年致癌性研究顯示，在 29,500 mcg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，約相當於成人 MRHDID 的 7,800 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具有統計意義的增加。在 615 mcg/kg/day (以 AUC 為比較基礎，約相當於成人 MRHDID 的 210 倍)的吸入劑量下，腫瘤發生率並未增加的現象。

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，高於或等於成人 MRHDID 的 20 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具有統計意義的增加，並會導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 MRHDID 的 1 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 在下列基因毒性試驗中的檢測結果都呈陰性反應：體外 Ames 試驗、活體大鼠骨髓微核試驗、活體大鼠非排定 DNA 合成(UDS) 試驗、以及體外敘利亞倉鼠胚胎 (SHE)細胞試驗。Vilanterol 在體外小鼠淋巴瘤試驗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 mcg/m<sup>2</sup> 為比較基礎，分別約相當於成人 MRHDID 的 12,000 倍及 14,500 倍)之吸入性 vilanterol 的生殖試驗中，並未發現任何造成生育力損害的證據。

## 14 臨床研究

曾在一項臨床發展研究計劃中評估過 ANORO ELLIPTA 的安全性與療效，這項計劃共包含 6 項劑量範圍試驗、4 項為期 6 個月的肺功能試驗(2 項安慰劑對照試驗和 2 項活性藥物對照試驗)、2 項 12 週的交叉試驗、以及一項 12 個月的長期安全性試驗。ANORO ELLIPTA 的療效主要是以涵蓋 1,908 位患有 COPD 或氣喘之受試者的劑量範圍試驗及總共涵蓋 5,388 位 COPD 患者的 2 項安慰劑對照療效確認試驗佐以 2 項活性藥物對照試驗及 2 項交叉試驗為依據。

### 14.1 劑量範圍試驗

ANORO ELLIPTA 用於 COPD 的劑量選擇是以個別成分(vilanterol 與 umeclidinium)的劑量範圍試驗為依據。根據這些研究的發現，COPD 療效確認試驗針對 umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg 及 umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg 每日一次的劑量進行評估。ANORO ELLIPTA 並不適用於氣喘。

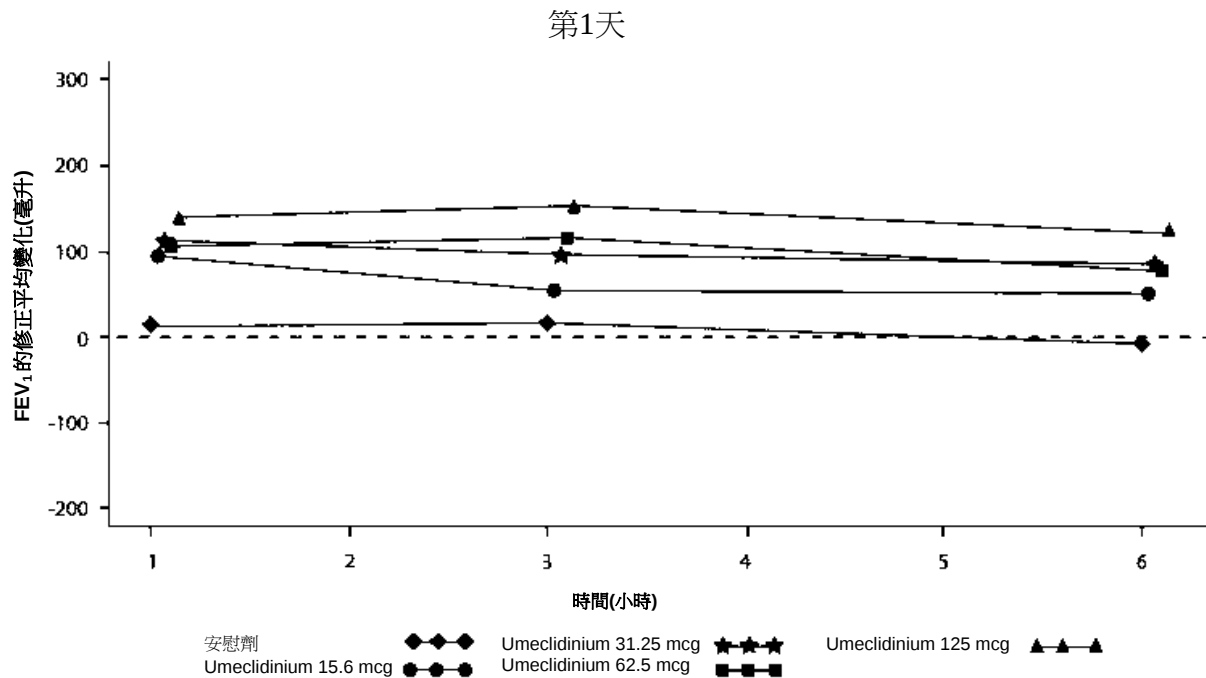
**Umeclidinium**：Umeclidinium 用於 COPD 之劑量選擇的依據為一項 7 天、隨機、雙盲、安慰劑對照性交叉試驗，這項試驗係針對 163 位 COPD 患者評估每日一次於晨間投予 4 種劑量之 umeclidinium (15.6 至 125 mcg) 或安慰劑的結果。治療的效果有隨劑量遞增的現

象，在62.5與125 mcg的劑量下，投藥24小時後之FEV<sub>1</sub>的改善幅度要大於15.6與31.25 mcg等較低的劑量(圖3)。

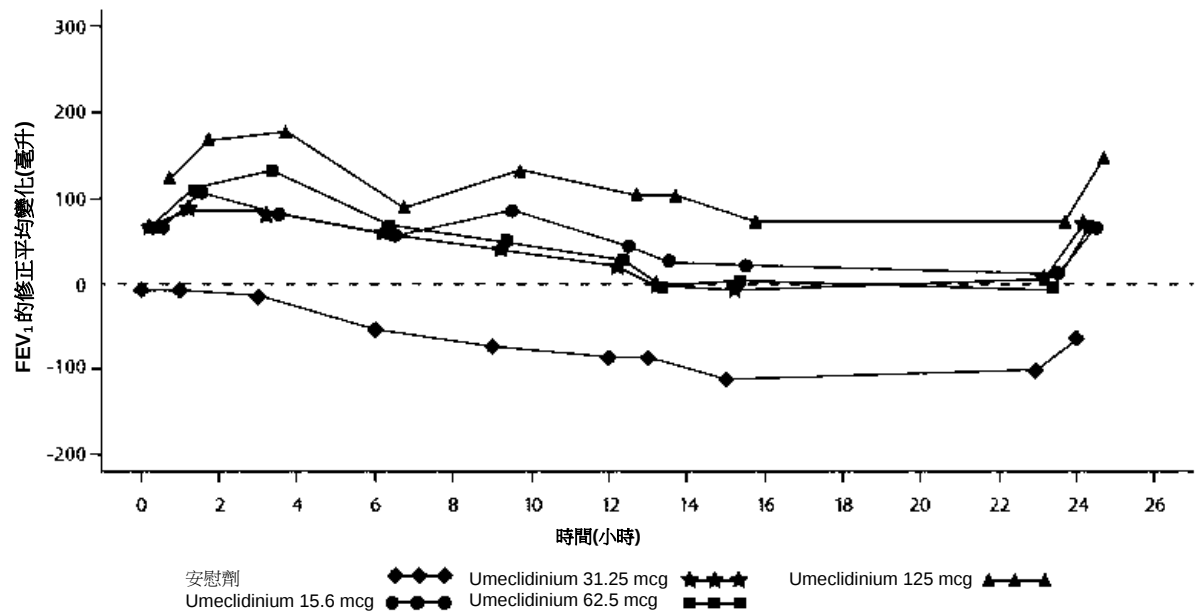
在安慰劑組及 15.6、31.25、62.5 和 125 mcg 劑量組中，7 天後的低谷(trough) FEV<sub>1</sub> 相較於基礎值的差異分別為-74 毫升(95% CI：-118，-31)、38 毫升(95% CI：-6，83)、27 毫升(95% CI：-18，72)、49 毫升(95% CI：6，93)及 109 毫升(95% CI：65，152)。另外兩項針對 COPD 患者所進行的劑量範圍試驗顯示，在 125 mcg 以上的劑量下，可額外獲得的效益極小。劑量範圍試驗的結果支持在 COPD 療效確認試驗中針對 umeclidinium 的 2 種劑量(62.5 與 125 mcg)進行進一步評估。

針對每日一次與每日兩次之投藥方式進行比較的投藥間隔評估結果支持在 COPD 療效確認試驗中選擇每日一次的投藥間隔進行進一步的評估。

圖3. 第1天與第7天的投藥後系列FEV<sub>1</sub> (毫升)相較於基礎值的修正平均變化



第7天



**Vilanterol**：Vilanterol 用於 COPD 之劑量選擇的依據為一項 28 天、隨機、雙盲、安慰劑對照性平行分組試驗，這項試驗係針對 602 位 COPD 患者評估於晨間投予 5 種劑量之 vilanterol (3 至 50 mcg)或安慰劑的結果。結果顯示，相較於安慰劑組，第 1 天與第 28 天的 FEV<sub>1</sub> 都呈現具劑量相關性增加的現象(圖 4)。

第1天

FEV<sub>1</sub>的修正平均變化(毫升)

時間(小時)

安慰劑  
Vilanterol 3.0 mcg  
Vilanterol 6.25 mcg  
Vilanterol 12.5 mcg  
Vilanterol 25 mcg  
Vilanterol 50 mcg

| 時間(小時) | 安慰劑 | Vilanterol 3.0 mcg | Vilanterol 6.25 mcg | Vilanterol 12.5 mcg | Vilanterol 25 mcg | Vilanterol 50 mcg |
|--------|-----|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 0      | 100 | 100                | 100                 | 100                 | 100               | 100               |
| 1      | 120 | 120                | 120                 | 120                 | 120               | 120               |
| 2      | 140 | 140                | 140                 | 140                 | 140               | 140               |
| 4      | 160 | 160                | 160                 | 160                 | 160               | 160               |
| 8      | 180 | 180                | 180                 | 180                 | 180               | 180               |
| 12     | 200 | 200                | 200                 | 200                 | 200               | 200               |
| 16     | 220 | 220                | 220                 | 220                 | 220               | 220               |
| 20     | 240 | 240                | 240                 | 240                 | 240               | 240               |
| 24     | 260 | 260                | 260                 | 260                 | 260               | 260               |

Figure 1: Line graph showing the change in FEV1 (mL) over 24 hours for various treatments. The y-axis represents FEV1 correction change (mL) from -50 to 400. The x-axis represents time in hours from 0 to 24. The graph shows that all treatments result in an initial increase in FEV1, peaking around 2 hours, followed by a gradual decline. The 50 mcg dose shows the highest peak and the most sustained effect.

| Time (h) | 安慰劑 (Placebo) | Vilanterol 3.0 mcg | Vilanterol 6.25 mcg | Vilanterol 12.5 mcg | Vilanterol 25 mcg | Vilanterol 50 mcg |
|----------|---------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 0        | 30            | 30                 | 100                 | 100                 | 100               | 100               |
| 1        | 30            | 30                 | 120                 | 120                 | 120               | 120               |
| 2        | 35            | 35                 | 140                 | 140                 | 140               | 140               |
| 4        | 35            | 35                 | 130                 | 130                 | 130               | 130               |
| 8        | 55            | 125                | 135                 | 135                 | 135               | 135               |
| 12       | 15            | 90                 | 120                 | 120                 | 120               | 120               |
| 24       | 70            | 130                | 130                 | 130                 | 130               | 130               |

16

毫升(95% CI：156，231)。這些結果支持在療效確認試驗中針對 vilanterol 25 mcg 進行評估。

針對氣喘患者所進行的劑量範圍試驗曾評估 3 至 50 mcg 的劑量，以及 12.5 mcg 每日一次與 6.25 mcg 每日兩次的投藥頻率。試驗的結果也支持在 COPD 療效確認試驗中選擇針對 vilanterol 25 mcg 每日一次的劑量進行進一步的評估。

#### 14.2 療效確認試驗

ANORO ELLIPTA 的臨床發展研究計劃共包含 2 項 6 個月、隨機、雙盲、安慰劑對照性平行分組試驗；2 項 6 個月活性藥物對照試驗；以及 2 項 12 週交叉試驗，其設計目的為針對 COPD 患者評估 ANORO ELLIPTA 對肺功能的療效。在 6 個月試驗中共有 4,733 位受試者接受治療，這些受試者都患有經臨床診斷的 COPD，年齡為 40 歲(含)以上，吸菸史超過 10 包年，使用 albuterol 治療後的 FEV<sub>1</sub> 低於或等於 70% 預計正常值，FEV<sub>1</sub>/FVC 比值低於 0.7，且修改過的英國醫學研究會問卷(mMRC)評分高於或等於 2。在 4,713 位被納入療效分析的受試者中，有 68% 為男性，有 84% 為高加索人。其平均年齡為 63 歲，平均吸菸史為 45 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 FEV<sub>1</sub> 百分比為 48% (範圍：13% 至 76%)，使用支氣管擴張劑後的平均 FEV<sub>1</sub>/FVC 比值為 0.47 (範圍：0.13 至 0.78)，平均回復百分比為 14% (範圍：-36% 至 109%)。

試驗 1 係針對 ANORO ELLIPTA (umeclidinium/vilanterol 62.5 mcg/25 mcg)、umeclidinium 62.5 mcg、vilanterol 25 mcg 及安慰劑進行評估。主要的終點指標為第 169 天的低谷(投藥前) FEV<sub>1</sub> (定義為第 168 天投予前一劑藥物的 23 及 24 小時後所測得之 FEV<sub>1</sub> 值的平均值)相較於基礎值的變化，並和安慰劑、umeclidinium 62.5 mcg 及 vilanterol 25 mcg 進行比較。針對 ANORO ELLIPTA 與 umeclidinium 62.5 mcg 及 vilanterol 25 mcg 進行比較的的目的是為了評估個別藥物對 ANORO ELLIPTA 的助益。在 ANORO ELLIPTA 組中，低谷(投藥前) FEV<sub>1</sub> 相較於基礎值之平均變化的增加幅度要大於安慰劑、umeclidinium 62.5 mcg 及 vilanterol 25 mcg 治療組(表 2)。

表 2. 在意圖治療族群中，第 169 天的低谷 FEV<sub>1</sub> (毫升)相較於基礎值的最小平方(LS)平均變化(試驗 1)

| 治療藥物          | n   | 第 169 天的低谷 FEV <sub>1</sub> (毫升) |                                                              |                                                          |
|---------------|-----|----------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|               |     | 差異                               |                                                              |                                                          |
|               |     | 安慰劑<br>(95% CI)<br>n = 280       | Umeclidinium<br>62.5 mcg <sup>a</sup><br>(95% CI)<br>n = 418 | Vilanterol<br>25 mcg <sup>a</sup><br>(95% CI)<br>n = 421 |
| ANORO ELLIPTA | 413 | 167<br>(128, 207)                | 52<br>(17, 87)                                               | 95<br>(60, 130)                                          |

n = 意圖治療族群人數。

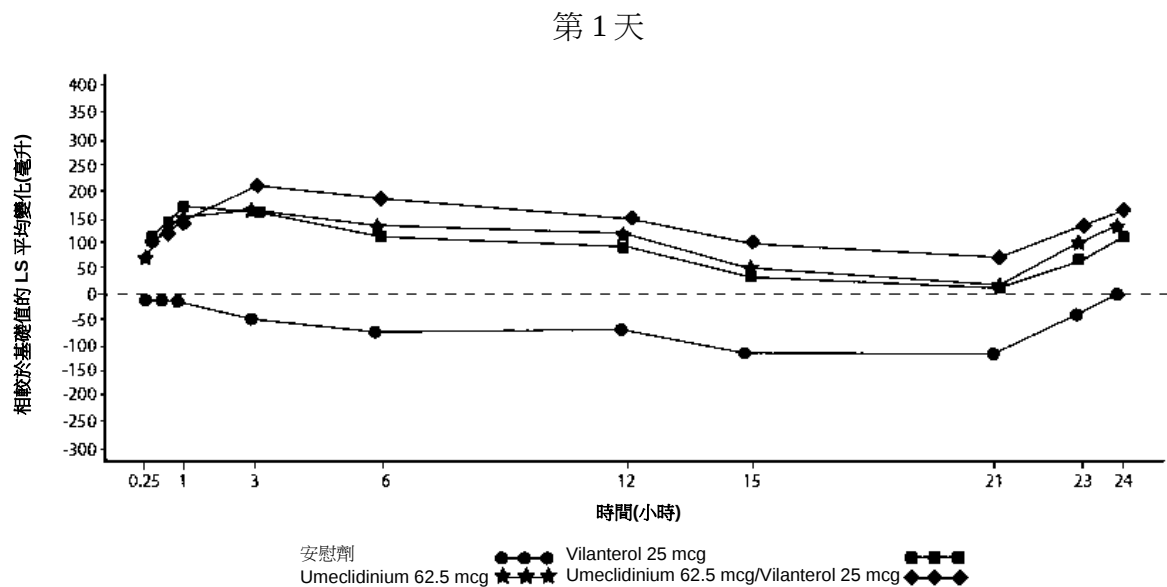
<sup>a</sup> Umeclidinium 與 vilanterol 比較組都使用和 ANORO ELLIPTA 組相同的吸入器及賦形劑。

試驗 2 的研究設計和試驗 1 相同，但這項試驗是針對 umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg、umeclidinium 125 mcg、vilanterol 25 mcg 及安慰劑進行評估。試驗 2 中 umeclidinium/vilanterol 125 mcg/25 mcg 治療組的結果和試驗 1 中 ANORO ELLIPTA 治療組的結果類似。

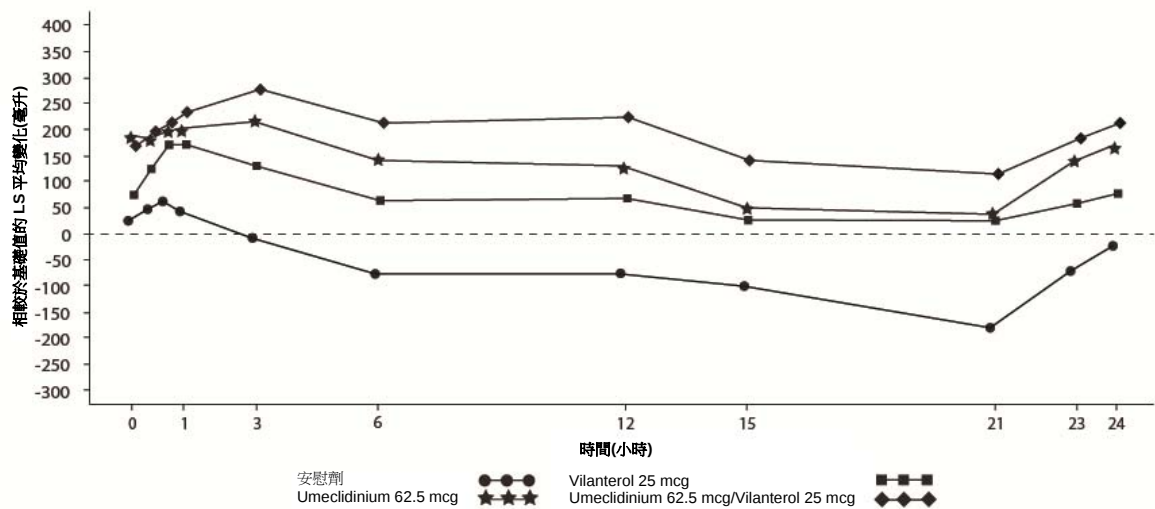
兩項活性藥物對照試驗與兩項 12 週試驗的結果為 ANORO ELLIPTA 在低谷 FEV<sub>1</sub> 相較於基礎值之變化方面的療效(和單一成分藥物及安慰劑進行比較)提供了額外的佐證。

在試驗 1 中針對一子群體受試者(n=197)於第 1、84 及第 168 天在 24 小時投藥間隔期間進行系列肺功能評估。試驗 1 第 1 天及第 168 天的評估結果如圖 5 所示。

圖 5. 第 1 天與第 168 天的隨時間(0-24 小時) FEV<sub>1</sub> (毫升)相較於基礎值的最小平方 (LS)平均變化(試驗 1 的子群體受試者)



## 第 168 天



尖峰 FEV<sub>1</sub> 的定義為第 1、28、84 及第 168 天投予試驗藥物後 6 小時內所記錄的最大 FEV<sub>1</sub> (於 15 和 30 分鐘及 1、3 和 6 小時所記錄的檢測結果)。在 ANORO ELLIPTA 治療組中，和安慰劑相比較，第 1 天與第 168 天的平均尖峰 FEV<sub>1</sub> 較基礎值改善的幅度分別為 167 與 224 毫升。在接受 ANORO ELLIPTA 治療的受試者中，第 1 天開始產生作用(定義為 FEV<sub>1</sub> 較基礎值增加 100 毫升)的中位時間為 27 分鐘。

### 藥劑學特性

#### 【賦形劑】

Lactose monohydrate (含有乳蛋白)

(每劑含有 25 毫克單水乳糖)

Magnesium stearate

#### 【不相容性】

目前尚未發現任何不相容性。

#### 【貯架期】

有效日期標示於外盒上。

使用中貯架期：自藥盒中取出之後，本品最久可存放 6 週。

#### 【特殊貯存注意事項】

切勿存放於超過 30°C 的環境。

#### 【容器的材質與內容物】

塑膠製 Ellipta 吸入器的組成包括一個淺灰色的主體、一個紅色的吸口蓋、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。此藥盒係以一層可剝開的鋁箔封蓋密封。

此吸入器中裝有兩條送藥帶，每條送藥帶上有 7 或 30 個整齊分佈的貯藥囊，其中一條送藥帶裝有 62.5 微克(調配劑量)的 umeclidinium，另一條送藥帶則裝有 25 微克(調配劑量)的 vilanterol。

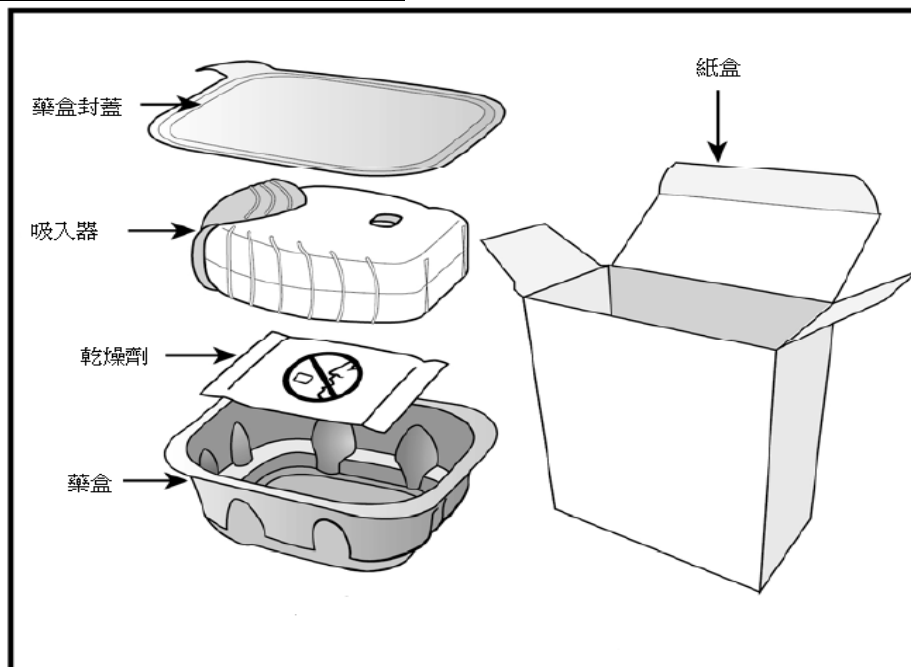
### 【使用及操作說明】

僅可經口吸入。

在您開始使用之前，請詳閱以下說明：

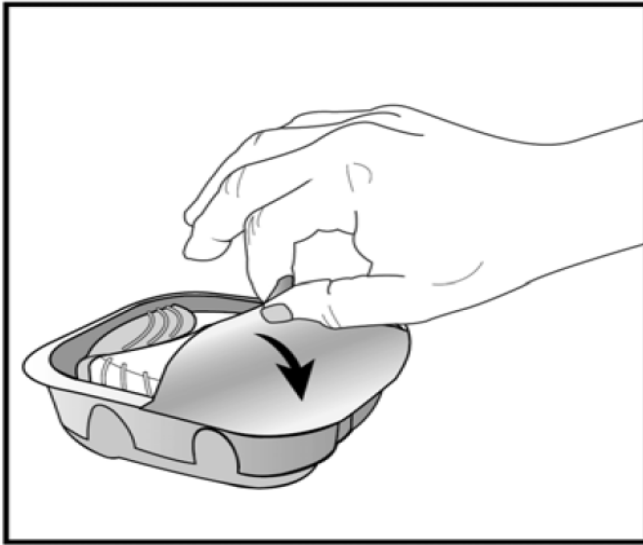
- 如果您將吸口蓋打開再關上，但又未吸入藥物，您會浪費掉該劑藥物。
- 該劑浪費掉的藥物會被密封在吸入器內部，但沒辦法再供使用。
- 不可能會意外地一次吸入兩倍或過多的藥物劑量。

### 您的安肺樂易利達乾粉吸入器

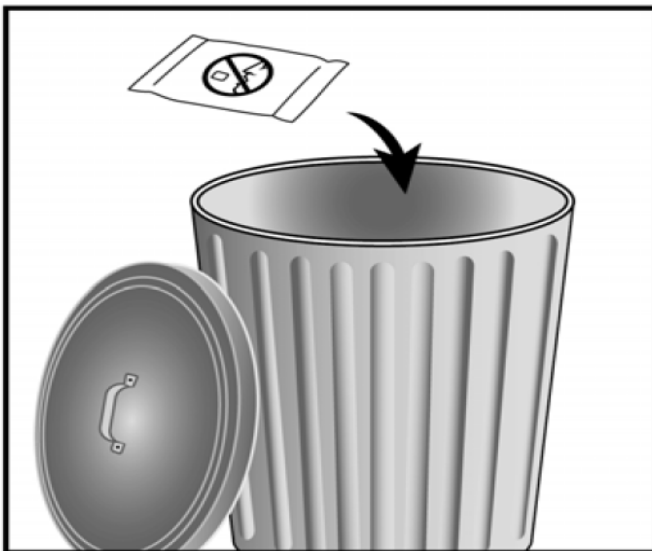


### 如何使用您的吸入器

- 安肺樂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

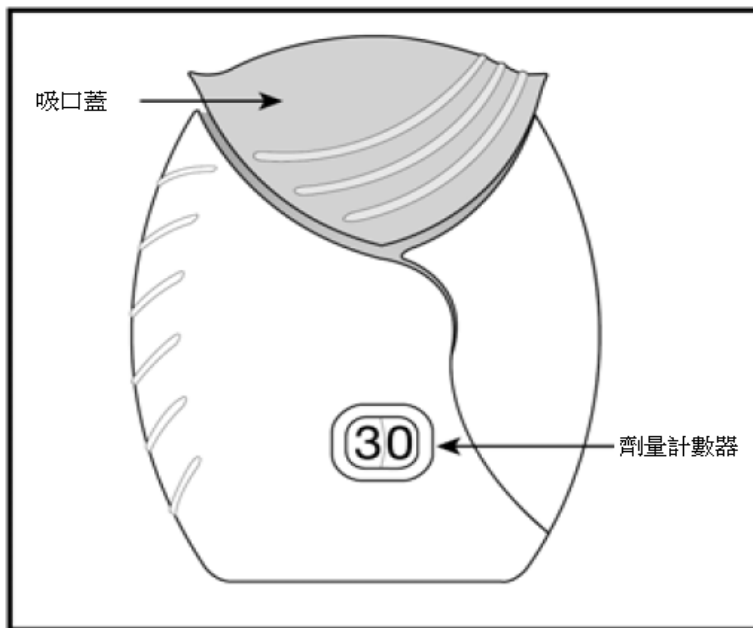
### **重要資訊：**

- 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 7 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6週。

#### 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7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。



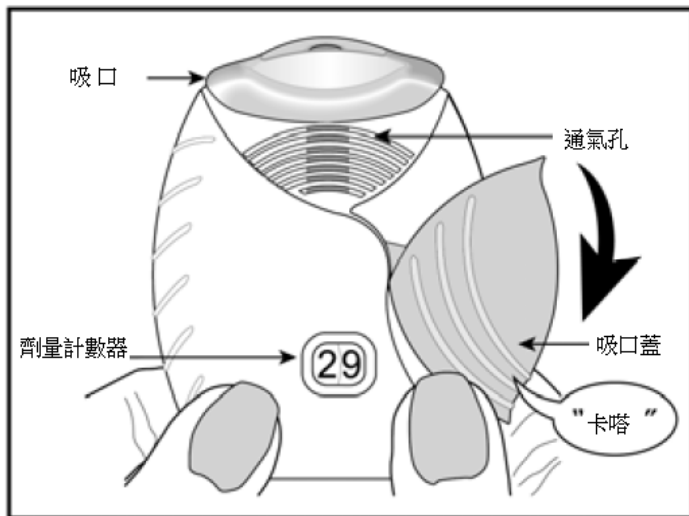
圖三

#### 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。

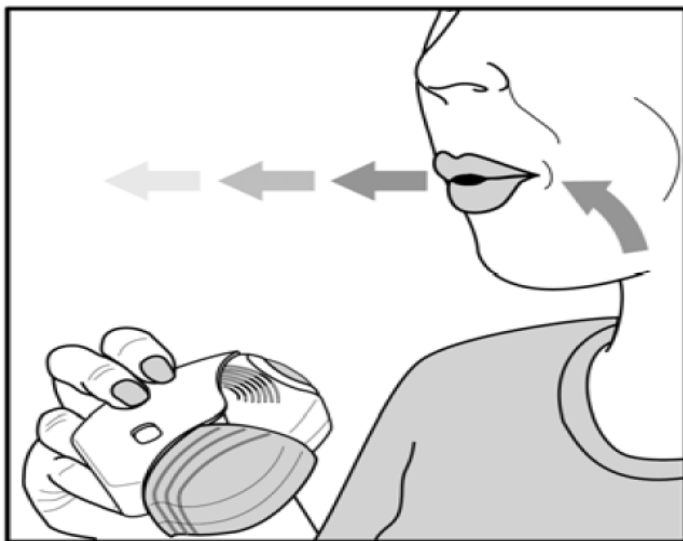
- 將吸口蓋向下滑到底並暴露吸口。您應該會聽到「卡嗒」聲。劑量計數器會遞減1。您不需要振搖此類型的吸入器。您的吸入器現在已經準備好可供吸入使用。
- 在您聽到「卡嗒」聲時，如果劑量計數器的數字並未遞減，吸入器將不會送出藥物。如果發生此類情況，請聯絡您的藥師或處方醫師。



圖四

### 步驟二：呼氣。參見圖五。

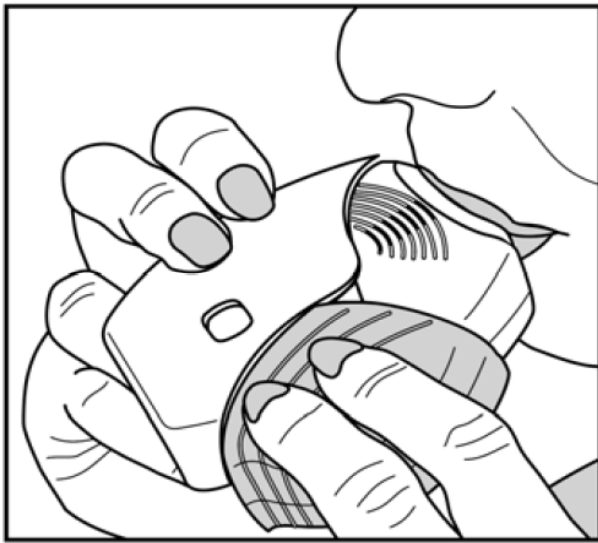
- 握住吸入器，但不要靠近您的口部，然後盡量呼氣。切勿將氣吹入吸口。



圖五

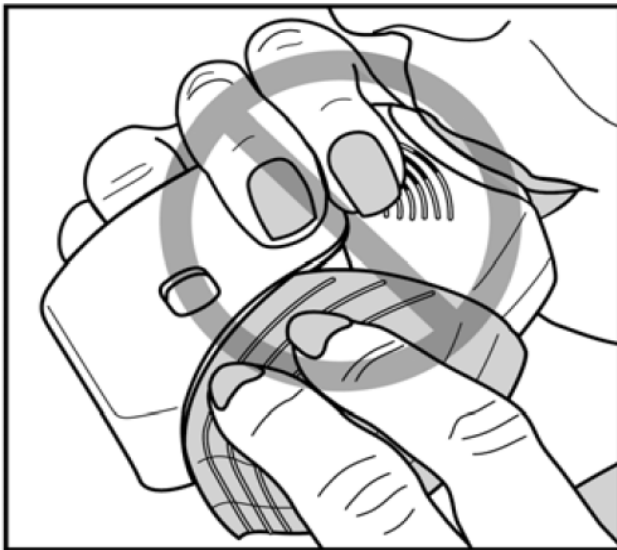
### 步驟三：吸入您的藥物。參見圖六。

- 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。



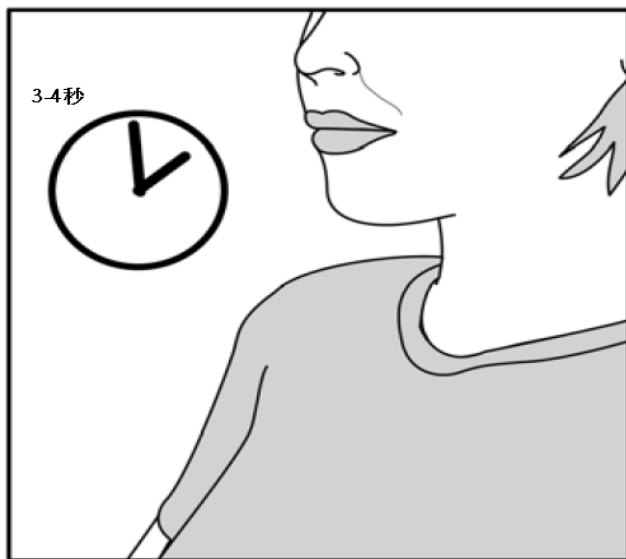
圖六

切勿讓您的手指擋住通氣孔。參見圖七。



圖七

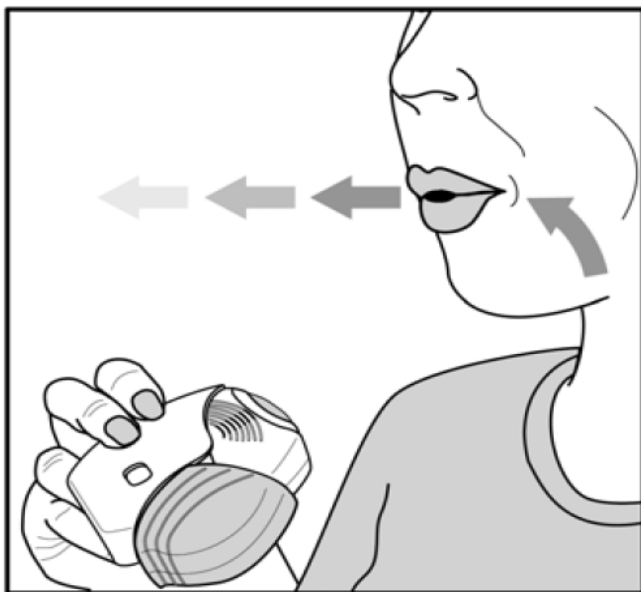
- 將吸入器自您的口中移開。  
盡可能摒住這口氣，至少 3-4 秒(或在您舒適的前提下盡量摒住這口氣)。參見圖八。



圖八

**步驟四：慢慢輕輕地呼氣。參見圖九。**

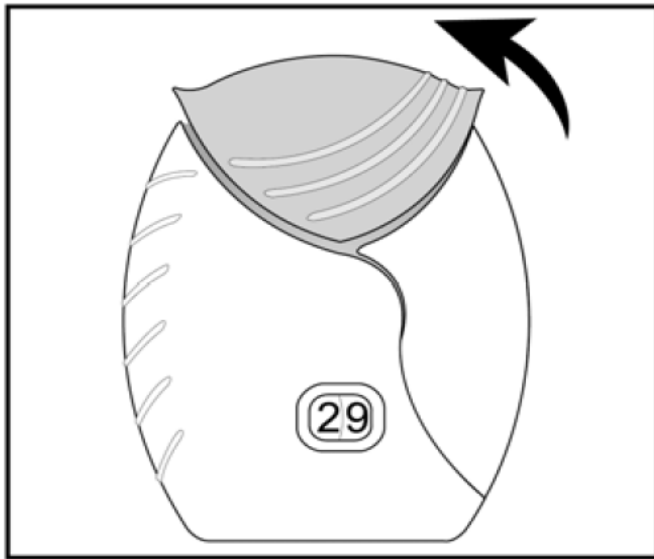
- 您可能無法嚐到或感覺到藥物，即使在您正確使用吸入器的情況下也是如此。
- 如果您沒有感覺到或嚐到藥物，切勿吸入另一劑量。



圖九

**步驟五：關閉吸入器。參見圖十。**

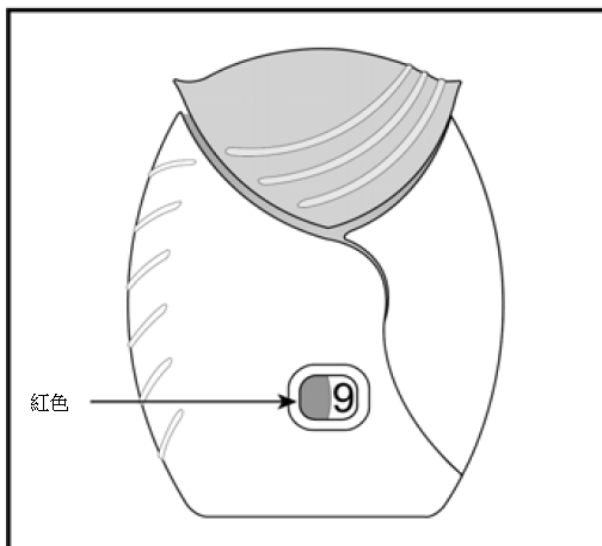
- 在關上吸口蓋之前，如有需要您可以清潔吸口，請使用乾面紙。但不需要常態性的清潔。
- 將吸口蓋向上滑動，直到蓋住整個吸口。



圖十

**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。參見圖十一。
- 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。



圖十一

並非所有的包裝規格在每一個國家都會上市販售。

版本編號： **TW01 (USPI 12-2013/IPI03)**

版本日期： **2014 年 5 月 1 日**

製造廠：Glaxo Operations UK Limited

廠 址：Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

藥 商：荷商葛蘭素史克藥廠股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市忠孝西路一段六十六號二十四樓

*ANORO™*與 *ELLIPTA™*皆為葛蘭素史克公司集團的註冊商標。

*ANORO™* *ELLIPTA™*為與 Theravance 公司合作開發的產品。