

瑞樂沙旋達碟

RELENZA ROTADISKS



衛署藥輸字第023336號

定性與定量組成

每一片 *RELENZA ROTADISKS* 含有4個規則間隔的雙面隔箔泡囊，每一個泡囊中都含有由微粒化之zanamivir (5毫克)及乳糖(20毫克)混合而成的白色至灰白色粉劑。

劑型

吸入用粉劑。

臨床特性

【適應症】

RELENZA 適用於治療及預防成人及兒童(≥ 5歲)之A型及B型流行性感冒。

【劑量與用法】 參照須知醫師處方使用

RELENZA 僅可使用隨袋提供的碟型吸入器(*DISKHALER*)以經口吸入的方式使用以呼吸。

對準備將其吸入用藥(如遠端性支氣管擴張劑)和*RELENZA*同時使用的患者，應建議其先使用該藥再使用*RELENZA*。

• 成人

治療流行性感冒

RELENZA 的建議劑量為連續5天，每天兩次，每次吸入兩劑(2x5毫克)，每天的總吸入劑量為10毫克。

為獲得最大效益，症狀出現後應盡快開始治療(最好在兩天之內)。

預防性治療

RELENZA 的建議劑量為連續10天，每天一次吸入兩劑(2x5毫克)，每天的總吸入劑量為10毫克。如果接觸風險的時間超過10天，可將此療程延長，最多可延長至1個月。

應依處方完成整個預防性治療的療程。

• 兒童

不須調整劑量(參見藥物動力學)。

• 老年人

不須調整劑量(參見藥物動力學)。

• 腎功能損害患者

不須調整劑量(參見藥物動力學)。

• 肝功能損害患者

不須調整劑量(參見藥物動力學)。

【禁忌症】

對本藥劑中之任何成分過敏者(參見賦形劑)。

禁用於對乳蛋白嚴重過敏者(參見賦形劑包含乳蛋白)。

【警語及注意事項】

感染流行性感冒可能會使氣道的過敏反應性升高，在因流行性感冒而接受治療的患者中，曾在使用zanamivir後出現支氣管痙攣及(或)呼吸功能降低之現象的報告，但極為罕見，其中部份病患過去並無任何呼吸道疾病病史，任何出現此類反應的病患應停止用zanamivir，並就醫觀察，具有呼吸道疾病的患者在使用zanamivir時，應隨時留意支氣管痙攣等(參見副作用與用法)。

類似過敏反應，包括口咽部水腫、嚴重皮膚疹，曾在*RELENZA*上市後使用經驗中報告過，若發生過敏反應或懷疑是過敏反應，應停用*RELENZA*並尋求醫療協助。

RELENZA 吸入用粉劑不宜用立即可得溶液調配，然後利用霧化器或呼吸器吸入，曾有嚴重流行性感冒的住院病人利用霧化器或呼吸器輔助吸入*RELENZA* 粉劑的死亡案例報告，原因是*RELENZA* 吸入用粉劑配方中含有乳糖，曾阻塞並妨礙這些器械的正常運作，因此，*RELENZA* 吸入用粉劑必須使用所提供的吸入器來給藥(參見副作用與用法)。

雖然流行性感冒也可引起神經系統病行為方面的症狀，如嗜睡、幻覺、虛妄及異常行為等事件，其中有些案例的結果為死亡，但這些事件可能與嚴重腦炎或腦病有關，也可以在沒有顯著嚴重感染後下面發生。

上市後報告(大部分來自日本及兒童受試者)提到流行性感冒患者在接受包含*RELENZA*在內的神經胺酶抑制劑(neuraminidase inhibitor)治療時，有嗜睡、虛妄、幻覺與異常行為等表現。這些症狀主要發生於疾病初期，往往突然出現之後又迅速消退，目前尚未證實*RELENZA*與這些症狀的關聯性，如果出現神經精神方面的症狀，應開始對每位患者繼續接受治療的風險與效益。

【藥物交互作用】

於體外試驗，zanamivir不是細胞色素P450 (CYP) 酵素、P-糖蛋白(Pgp)或腎臟運輸蛋白的受質，也不會影響人類運輸蛋白(有機陰離子、陽離子或中性脂質)的細胞釋放速率，也會使病毒更容易通過細胞膜建立上皮細胞系，從而使病毒得以透過其它細胞。體內試驗，zanamivir以原型藥排泄至尿液中，無證據顯示會在肝臟代謝或改變結構，不太可能會發生具臨床意義的藥物交互作用。

【懷孕與授乳】

生育能力

動物試驗顯示，zanamivir對雄性大鼠或雌性大鼠的生育能力無臨床意義的影響。Zanamivir對1世代大鼠的生育力，生殖功能沒有不良影響。生育力研究中，9與90 mg/kg/day劑量下，觀察到F1世代雄性有輕微行為影響，但在另一胎齡/胎兒研究中未使用相同劑量並未觀察到。

懷孕

目前無足夠資料說明懷孕婦女使用*RELENZA*的風險。臨床試驗和藥品上市後報告中於懷孕期間使用zanamivir的經驗有限，於懷孕期間使用*RELENZA*的安全性尚未確立。

針對大鼠(rat)與兔子所進行的生殖研究顯示，zanamivir會透過胎盤轉移，但並未發現造成畸形的證據。於大鼠產前或產後進行之研究結果顯示，對子代的發育並無臨床意義的影響，曾於懷孕大鼠或兔子之靜脈輸注zanamivir (劑量達到90 mg/kg/day)，未觀察到畸胎，胎兒畸形或胚胎毒性。於懷孕(第17-20天)後注射給予zanamivir一日三次80 mg/kg (=日總劑量為240 mg/kg/day)，此80 mg/kg劑量下，子代有較高機率發生多種輕微骨質與內臟的改變與變異，大部分(但非全部案例)仍在該品種大鼠過去研究的背景發生率內，根據AUC的數據，80mg/kg的劑量下之暴露量約相當於人或100倍的人類劑量，且並未發現任何對zanamivir是否會透過人類胎盤轉移的資料。

由於使用經驗有限，懷孕期間不可使用*RELENZA*，除非醫師認為其對患者的潛在效益超越胎兒可能面臨的任何風險。

授乳

大鼠的研究顯示，zanamivir會分泌進入乳汁，不過，目前並無任何關於zanamivir是否會分泌進入人類乳汁的資料。

由於經驗有限，因此，只有在醫師認為其對授乳母親之潛在效益超越嬰兒可能面臨之任何風險的情況下，才可考慮對授乳母親使用*RELENZA*。

【對駕駛及機械操作能力的影響】

無任何已知影響。

【不良反應】

本品尚未證明用於潛在高風險情況患者的療效及安全性，也沒有在足以認定病況嚴重或不穩定而即需要住院的病人，使用本品治療流行性感冒的資料。

臨床試驗資料

在臨床試驗中，包括那些針對高危險患者(老年人，以及所有有某些慢性疾病的患者)所進行的研究，*RELENZA*組中所發生的不良反應都和安慰劑組相當。

上市後的資料

RELENZA 藥株適用於治療流行性感冒之後會發生下列事件。

極罕見 ≥ 1/10

常 見 ≥ 1/100但< 1/10

不常見 ≥ 1/1,000但< 1/100

罕 見 ≥ 1/10,000但< 1/1,000

極罕見 < 1/10,000

免疫系統疾患：

極罕見： 過敏性反應，包括過敏與超過敏反應、顏面水腫及口咽水腫

神經系統疾患：

極罕見： 血管迷走神經反應，如：發熱及脫水(曾有流行性感冒症狀的患者，在吸入*RELENZA*不久後發生)

呼吸道、胸部及縱膈疾患：

極罕見： 支氣管痙攣、呼吸困難

皮膚及皮下組織疾患：

極罕見： 皮疹、尋麻疹

極罕見： 嚴重皮膚反應，包括多形性紅斑、史蒂芬斯強生症候群(Stevens-Johnson syndrome)及毒性表皮壞死溶解症

【過敏】

症狀與徵兆

RELENZA 上市後，曾通報有使用*RELENZA*劑量的案例，案例中所通報的臨床徵兆或症狀，相使用*RELENZA*治療劑量及原有疾病時所觀察到的徵兆或症狀很相似。

曾以口服方式投予劑量最高達64 mg/kg/day (約為每日最高建議劑量的3倍)的zanamivir水溶液(不含乳糖)，結果並未發生不良反應。此外，也曾連續5天以靜脈注射的方式全身性投予最高達1200 mg/day的劑量，結果也未發生任何不良反應。

治療

由於zanamivir的分子量大，蛋白質結合率低且分布體積小，預期能經由血液透析移除，後續應依據臨床狀況進行處置，如有國家毒物中心，應遵從國家毒物中心的建議。

藥理學特性

【藥效學】

ATC代碼：J05AH01。

作用機轉

Zanamivir是一種強效且具高度選擇性神經胺酶(neuraminidase)；流行性感冒病毒表面酵素(抑制劑)。病毒的神经胺酶酶可幫助新形成的病毒和子自被感染的細胞中釋放出來，也會使病毒更容易通過細胞膜建立上皮細胞系，從而使病毒得以透過其它細胞。體外及體內試驗都顯示，抑制此酵素可遏阻A型及B型流行性感冒病毒的複製，此抑制作用並可遏阻A型流行性感冒病毒的所有已知神經胺酶酶亞型。

Zanamivir僅於細胞外產生作用，它可控制感染性流行性感冒病毒粒子自呼吸道上皮細胞釋放，從而降低A型與B型流行性感冒病毒對整體感染。流行性感冒病毒易感性的觀察與預防，將zanamivir與該病毒於此細胞的感染已在臨床研究中獲得證實。臨床試驗資料顯示，和安慰劑相比較，使用zanamivir治療急性流行性感冒感染可降低病毒自呼吸道釋出的作用。臨床試驗中，罕有對zanamivir感受性降低的病毒出現。

【藥物動力學】

吸收

人體藥物動力學研究的結果顯示，此藥物的絕對口服生物體可用率極低(平均為2%)，針對經口吸入之zanamivir所進行的類似研究顯示，約有4至17%的劑量會被吸收進入體內，且通常可於1至2小時內達到最高血中濃度。由於此藥物的吸收不佳，所達到的全身濃度也偏低，因此在經口吸入之後，並不會出現任何有意義的zanamivir全身暴露量，目前並無任何證據顯示重複經口吸入治療後的動力學概況會有所改變。

分布

Zanamivir與血清蛋白的結合率很低(<10%)。成人的zanamivir分佈體積約為16升，近似於細胞外液的體積。

經口吸入投藥後，zanamivir會以極高的濃度廣泛地沉積在整個呼吸道中，從而將藥物運送到流行性感冒的感染部位，主要的兩個感染部位為口腔及咽喉部(中位值分別為776及1323ng)，曾於經口吸入投予zanamivir 10毫克的劑量後血清Zanamivir濃度低的檢測限限，投藥後12小時於支氣管肺泡灌洗液(BLA)計量之上皮內液體中，初始所得之血清中位數濃度為891 ng/mL，後再由支氣管肺泡灌洗液測得之濃度為326 ng/mL，這高於體外試驗以多種感染型所得之流感病毒神經胺酶的IC₅₀。曾於投予單劑10毫克的劑量後測得血清上及劑(流行性感冒病毒進行複製)的主要部位)的zanamivir濃度，投藥後12小時及24小時所得的zanamivir濃度分別要約的50%比病毒複製感染所需濃度(IC₅₀)的中位數值高出340倍及52倍。呼吸道中的高濃度zanamivir會迅速對病毒的神经胺酶酶產生抑制作用。

代謝

Zanamivir已證實會以原型藥物的型式經由腎臟排泄，並且不會經過任何代謝。

排泄

Zanamivir經全身循環後會以原型藥物的型式完全排入尿液中，腎功能正常的成人，zanamivir的排除半衰期約為2至3小時，肌酸酐清除率<30 mL/min的嚴重腎功能損害的病人，zanamivir的血中半衰期會增加至12至20小時，尚未針對末期腎病的病人進行zanamivir的研究。

特殊病患提醒：

• 高齡病患：

在每日20毫克的治療劑量下，其生物體可用率極低(4至17%)，因此患者並不會出現任何有意義的zanamivir全身暴露量。藥物動力學隨年齡而發生任何改變皆不太可能具有臨床上的重要性，因此並不建議調整劑量。

• 小兒病患：

一項藥效性藥劑量研究曾針對24至3個月至12歲大的兒童病患評估增量吸入劑型(10毫克)與粉劑吸入劑型(10毫克)之zanamivir的藥物動力學。兒童的全身暴露量和使用10毫克吸入用粉劑的成人大致相當。

• 腎功能損害患者：

在每日20毫克的治療劑量下，其生物體可用率極低(4至17%)，因此患者並不會出現任何有意義的zanamivir全身暴露量。由於zanamivir的安全範圍極廣，嚴重腎衰竭患者雖然可能出現暴露量升高的現象，但一般並不認為會造成問題，也不須調整劑量。

• 肝功能損害患者：

Zanamivir在人體內並不會代謝，因此，對肝功能損害患者並不須調整劑量。

【臨床研究】

當依照建議用於治療健康或高危險患者的流行性感冒時，zanamivir不僅可減輕症狀，亦可使病程縮短。一項針對主要第III期治療研究(NAIB3001、NAJA3002、NAIB3002及NAI30008)所進行的聯合分析顯示，在使用zanamivir的患者中，流行性感冒症狀在治療後的中位時間可從使用安慰劑組的81.5天(值小於0.0001)，在使用安慰劑的患者中，治療的標準差為208.711(29%)，在使用zanamivir的患者中則降低至171.769 (22%) (相對減速: 0.77；95% CI：0.65至0.92；p=0.004)。在使用安慰劑的患者中，使用比克麥治療劑量值的比例為136/711 (19%)，在使用zanamivir的患者中則降低至110/769 (14%) (相對減速: 0.76；95% CI：0.60至0.98；p=0.021)。

研究顯示，如果在症狀出現後盡快開始治療，zanamivir可發揮最佳的療效。

使用zanamivir進行預防性治療已證實可有效預防成人與兒童(5歲[含]以上)感染流行性感冒，從出現症狀及經實驗室確認的流行性感冒來看，在流行性感冒預防性治療的建議劑量下，和安慰劑相比較，zanamivir可提供67至79%的保護效果，和活性對照藥物相比較，亦可提供56至61%的保護效果。

【臨床前安全性資料】

在動物毒性研究中，投予zanamivir並不會引發任何臨床相關影響。Zanamivir並不具基因毒性，在針對大鼠及小鼠所進行的長期致癌性研究中，也未發現任何顯示其具有致癌性的證據。

基因毒性

【賦形劑】

乳糖(含乳蛋白)。

【不相容性】

無任何已知的不相容性。

【有效期限】

有效期限標示於包裝上。

【貯存注意事項】

*RELENZA ROTADISKS*不可貯存於溫度超過30℃以上的處所。

【容器之性質與內容物】

*RELENZA ROTADISKS*為一含有4個規則分佈之泡囊的環型塑膠碟片(旋達碟)，每一個泡囊中都含有5毫克的zanamivir及20毫克的乳糖。包裝外盒中附有一個用以投藥的碟型吸入器(*DISKHALER*)。

【使用及操作說明】

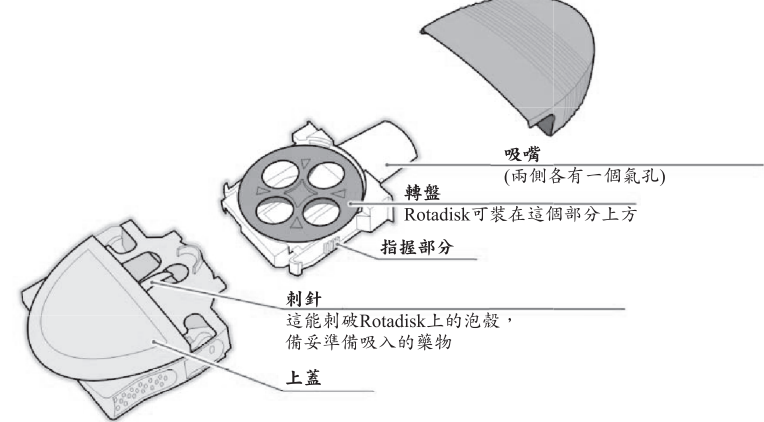
在尚未裝回碟狀入口吸入器之前，碟型吸入器(*DISKHALER*)中裝有一片碟片，藥物即盛裝於此碟片的各個泡囊中，這些泡囊會在操作吸入的過程在中打開。

病患須知說明書使用指示：

初次使用前，請先行閱讀使用步驟教學，如果您對*DISKHALER*的使用方式仍有疑問，請要求藥師為您完整解說一遍。

*DISKHALER*可分為三個部分：

在您的說明書使用步驟教學，切勿拆開這項裝置。



ROTADISK可裝進DISKHALER內



ROTADISK可裝在DISKHALER的轉盤上方：

ROTADISK 包含四個泡囊，每個泡囊內均含有5 mg *RELENZA*。完整劑量通常為吸入兩劑(2 x 5 mg泡囊)。

重要：

- 在將*ROTADISK*裝上*DISKHALER*前，不可刺破任何一個泡囊。
- 未使用時可將*ROTADISK*置入*DISKHALER*上；不過，請等到準備吸入藥物前再刺破泡囊。
- 請保持*DISKHALER*的清潔，使用後請以紙巾擦拭吸嘴，並在未使用時將藍色外蓋裝回原位。

使用步驟教學：如何使用您的 *RELENZA DISKHALER*

將 <i>ROTADISK</i> 置入 <i>DISKHALER</i> ：	
1. 移除藍色外蓋。 檢查吸嘴內外是否清潔。	
2. 如圖所示抓住滑蓋向外拉出，直到停止為止。	
3. 輕壓白色滑蓋兩側的指環部分。 將滑蓋從裝置主體取出。 白色滑蓋應可輕易取出。	
4. 將一根新的 <i>RELENZA ROTADISK</i> 裝上轉盤。 確認印刷面在上，泡囊朝下。 將泡囊裝進轉盤的圓孔。	
5. 將白色滑蓋推回裝置主體內部。 若您尚未準備立即吸入 <i>RELENZA</i> 藥物，請將藍色外蓋裝回原位。	
準備您要吸入的藥物： 請等到準備吸入藥物前，再操作以下步驟。	
6. 將 <i>DISKHALER</i> 固定於水平狀態。 盡量朝上蓋。 上蓋必須完全垂直，以確保泡囊的表層與底層皆被刺破。 將上蓋推回原位。 現在您的 <i>DISKHALER</i> 已備妥可供使用。在吸入藥物前，請保持裝置水平。	

吸入藥物：	
7. 請以舒適的姿勢坐著，請您暫時還不要將 <i>DISKHALER</i> 移入口中，將 <i>DISKHALER</i> 從您的嘴邊移開，在舒適範圍內盡可能地吐氣，請不要對著 <i>DISKHALER</i> 吹氣，這樣會將藥物吹入 <i>ROTADISK</i> 。 將吸嘴置入齒間，緊閉雙唇包住吸嘴。 從嘴噴吸吸嘴，不要阻塞吸嘴側邊的氣孔。 從嘴噴吸快速深吸一口氣；然後憋住這口氣約幾秒鐘，或在舒適範圍內盡可能延長這段時間。	

準備下個泡囊(劑量的第二部分)：	
8. 盡量向外拉出白色滑蓋(請勿將其完全取出)，然後將它推回原位。 這個動作會轉動轉盤，使下個泡囊出現。 必要時重複這個動作，直到完整的泡囊出現在刺針下方。 重複步驟6再步驟7以吸入藥物。	
9. 在您吸入完整劑量的藥物後(通常為兩個泡囊)： 請以紙巾擦拭吸嘴，並將藍色外蓋裝回原位。 務必保持 <i>DISKHALER</i> 的清潔。	
更換<i>ROTADISK</i>： 10. 當四個泡囊全部用完時，從 <i>DISKHALER</i> 取下 <i>ROTADISK</i> ，然後按照步驟1至5裝上一組新的藥物。	

版本編號：GDS2010P09 (US safety)

版本日期：13 October 2017

製造商：Glaxo Wellcome Production

廠 址：Zone Industrielle No. 2, 23 Rue Lavoisier, 27000 Evreux, France

二級包裝廠(委託貼標及置入仿單)：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

總 經 銷：裕利醫藥衛生及醫療設備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至四樓

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

©2018 GSK group of companies or its licensor