TECHNICAL SPECIFICATION DRAWING DRW_JMF383_V3 20/06/2016

FONT SIZE
Text positive 1 colour - minimum 4 pt.
Text negative 1 colour - minimum 5 pt.
Text positive >1 colour - minimum 5 pt.
Text negative >1 colour - minimum 6 pt.
TM Symbol or Registered ®
(positive 1 color) - minimum 1 mm

ALL GRAPHICS
Line thickness Positive 1 Color - minimum 0.28pt
Line thickness Negative 1 Color - minimum 0.57pt
Line thickness Positive >1 Color - minimum 0.57pt
Line thickness Negative >1 Color - minimum 0.71pt

FONT SPACING
the space between them is required to be a minimum of 0.15 mm

GSK logo
Logo guidelines needs to be followed

IT IS IMPERATIVE THAT THE FOLLOWING MINIMUM POINT SIZES ARE ADHERED TO. DEVIATION FROM THIS WILL RESULT IN ARTWORK THAT CANNOT BE PRINTED.

ALL THE ELEMENTS PRESENT IN THIS SKELETON ARE FOR POSITION ONLY

IMPORTANT
GSK Market is responsible for this product, its design and content.
Ensure the artwork is thoroughly checked, all the text proof-read and approved.
RSC GSK is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.
GSK Market is responsible to advise RSC in case changes required impact the followings:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

Pharma code Ref. No. XXX

艾敏釋® 鼻用噴液懸浮劑
Avamys® Nasal Spray

gsk

衛署藥輸字第024877號
本藥須由醫師處方使用

適應症
治療2歲以上的兒童、青少年與成人的過敏性鼻炎。

用法用量
艾敏釋(Avamys)鼻噴劑僅供鼻腔內途徑使用。第一次使用艾敏釋(Avamys)鼻噴劑前，須先搖勻，並開始部對空測試按壓六次。若艾敏釋(Avamys)鼻噴劑超過30天未使用或是5天以上未扣蓋，則須測試按壓直到均勻霧狀噴出。每次使用艾敏釋(Avamys)鼻噴劑前均須搖勻。
針對個別病患調整至最低有效劑量，以減少副作用發生之可能性。
成人及12歲以上青少年
建議起始劑量為110微克(mcg)一天一次，兩達鼻孔各使用兩個噴霧劑量(每個噴霧劑量為27.5微克)。當達到最佳治療效果且最我得到控制時，搽劑量減低至55微克一天一次(兩達鼻孔各一噴霧劑量)。如此可能可以維持對過敏性鼻炎症狀的控制。
2至11歲兒童
建議起始劑量為55微克一天一次，兩達鼻孔各使用一個噴霧劑量(每個噴霧劑量為27.5微克)。若患者對55微克一天一次未出現有效的反應，可給予110微克一天一次(兩達鼻孔各兩個噴霧劑量)。當症狀得到適當控制時，建議劑量減至55微克一天一次。

劑型劑量
艾敏釋(Avamys)鼻噴劑為鼻用噴液懸浮劑。每次噴霧(50微升)含有27.5微克的fluticasone furoate。

禁忌症
艾敏釋(Avamys)禁用於對本劑任何一種成分過敏之患者(參見警語及注意事項)。

警語及注意事項
鼻局部作用
鼻出血及鼻潰瘍
在為期2至52週的個別臨床試驗中，接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑的患者相對於接受安慰劑的患者，有較高的機會出現鼻出血及鼻潰瘍，而且有些使用艾敏釋(Avamys)鼻噴劑的患者，其鼻出血較為嚴重(參見副作用)。
念珠菌感染
在臨床試驗中接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療的2,745位患者，有7位的鼻部檢查觀察到局部白色念珠菌感染的現象，其中3位通報為不良反應，當感染發生時，可能須接受適當的局部治療並於用艾敏釋(Avamys)鼻噴劑直到均勻霧狀噴出。
鼻中隔穿孔
上市後的通報中曾有患者鼻內給予艾敏釋(Avamys)鼻噴劑後發生鼻中隔穿孔的案例(參見副作用)。
傷口癒合不全
由於皮質類固醇對傷口癒合的抑制作用，近期內曾有鼻潰瘍、鼻手術或鼻外傷的患者在傷口癒合前不應使用艾敏釋(Avamys)鼻噴劑。
青光眼及白內障
鼻用及吸入劑型的皮質類固醇可能會導致青光眼及/或白內障的發生。因此，對於視力改變或曾有眼內壓升高(IOP)、青光眼及/或白內障病史的患者，應密切觀察。
在一個為期12個月，包含806位12歲以上成人及青少年患者的控制試驗，以及一個為期12週，包含588位2至11歲兒童患者的控制試驗中，以眼內壓的測量及裂隙燈檢查來評估青光眼及白內障的發生。患者有經年性的過敏性鼻炎，以艾敏釋(Avamys)鼻噴劑(成人及青少年110微克每天一次，兒童55或110微克每天一次)或安慰劑治療。兩個試驗的任一治療組皆有98%以上的患者眼內壓維持在正常範圍(<21毫米汞柱)。然而，在為期12個月針對12歲以上成人及青少年患者的試驗中，有12位(皆以艾敏釋鼻噴劑110微克每天一次治療)患者的眼內壓超過正常值(≥21毫米汞柱)。同一試驗中，有7位(其中6位以艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克每天一次治療，1位給予安慰劑)原本無白內障的患者在試驗中被確認有白內障。
過敏反應
過敏反應，包括過敏性休克、血管性水腫、皮膚疹、蕁麻疹、可能在使用艾敏釋(Avamys)後發生。若發生這些反應，應停用艾敏釋(Avamys)鼻噴劑(參見禁忌症)。
免疫抑制
正在服用免疫抑制藥物的人會較健康人更易受感染。舉例而言，水痘相麻疹在使用皮質類固醇的兒童或成人，可能會更為嚴重甚至致命。對於這些不曾感染這些疾病或接種疫苗的兒童或成人，應特別注意避免接觸病原。目前仍不知道皮質類固醇的給藥劑量、途徑、時間長短是否會影響造成擴散性感染(disseminated infection)的風險，也不知道消在疾病及/或先前的皮質類固醇療程的影響。若患者暴露於水痘感染環境，可給予水痘帶狀疱疹免疫球蛋白(varicella zoster immune globulin, VZIG)預防。若患者暴露於麻疹感染環境，可給予免疫球蛋白(pooled intramuscular immunoglobulin, IG)預防(完整的VZIG及IG資訊請參閱個別仿單內容)。若已發生水痘或麻疹，可考慮以抗病毒藥物治療。
皮質類固醇(若必須使用)使用於以下患者預防性給藥：
腎上腺皮質機能尤進及腎上腺抑制：當鼻內給予超過建議給藥劑量的類固醇，或在感受性高的患者給予建議劑量時，可能會產生全身性的皮質類固醇作用。如對上腺皮質機能尤進及腎上腺抑制，如發生此情形，應慢慢的停用艾敏釋(Avamys)鼻噴劑，其方法如同一般將接受修用口服皮質類固醇的步驟。
以局部給藥代替全身性的皮質類固醇用藥，可能會伴隨有腎上腺功能不全的發象。此外，部分患者可能會有皮質類固醇戒斷症狀，如關節及/或肌肉痛、疲倦及憂鬱。對長期接受全身性皮質類固醇治療，且即將轉成皮質類固醇局部給藥的患者，必須仔細監測前期肾功能時的急性腎上腺功能不全。對有氣喘或其他臨床上必須長期接受全身性皮質類固醇治療的患者，快速的降低全身性皮質類固醇劑量可能會使其症狀嚴重惡化。
使用Cytochrome P450 (CYP) 3A4抑制劑
並不建議與ritonavir併用，因其增加fluticasone furoate的藥露量可能會引起全身性的作用。艾敏釋(Avamys)鼻噴劑與其他可能的cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)抑制劑(如ketoconazole)併用時須謹慎(參見藥物交互作用)。
對生長的影響
皮質類固醇使用於兒童患者時，可能會減緩成長速度。對接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療的兒童患者應定期監測其成長。為了使鼻內給予的皮質類固醇(包括艾敏釋鼻噴劑)的全身性作用減至最低，應對對每一患者調整至能有效控制症狀的最低劑量(參見特殊病患族群)。

副作用
全身性及局部的皮質類固醇可能會造成：
- 鼻出血、潰瘍、白色念珠菌感染、傷口癒合不全以及鼻中隔穿孔 (參見警語及注意事項)
- 白內障及青光眼 (參見警語及注意事項)
- 免疫抑制 (參見警語及注意事項)
- 對下視丘-腦下垂體-腎上腺軸的影響，包括成長減緩 (參見警語及注意事項、特殊病患族群)

臨床試驗經驗
以下的安全性資料，來自於9個為期2至12週的控制式臨床試驗，共1,563名季節性或經年性的過敏性鼻炎患者使用艾敏釋(Avamys)鼻噴劑。成年及青少年的資料來自於6個臨床試驗，共768位(12歲以上，男性295人，女性473人)季節性或經年性過敏性鼻炎患者，接受為期2至6週，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克每日一次的治療。這些接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療的成年及青少年患者，種族分布為白人82%，黑人5%，其他13%。兒童的資料來自於3個臨床試驗，共795位(2至11歲，男性443，女性352)季節性或經年性過敏性鼻炎的兒童患者，接受為期2至12週、艾敏釋(Avamys)鼻噴劑55或110微克每日一次的治療。這些接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑的兒童患者，種族分布為白人75%，黑人11%，其他14%。
在臨床試驗在治療不同的變因下進行，一藥品在臨床試驗中的副作用發生率並不能直接與另一藥品在其他臨床試驗中的發生率比較，且也不一定能代表實際上的發生率。

成人及12歲以上青少年
整體的副作用發生率在接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療的患者以及接受安慰劑的患者大致相同。臨床試驗中，僅有不到3%的患者因副作用而停藥。接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療的患者的退出率和接受安慰劑的患者相近或更低。
表一為常見的副作用(在任一艾敏釋鼻噴劑治療組情>1%)，在接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療的12歲以上患者中，發生率高於接受安慰劑的患者。

表一、在為期2至6週的控制性臨床試驗中，以艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療成人及青少年季節性或經年性過敏性鼻炎患者，發生率>1%的副作用

副作用	成人及青少年患者 12歲以上 安慰劑 (n = 774)	艾敏釋(Avamys)鼻噴劑 110微克每天一次 (n = 768)
頭痛	54 (7%)	72 (9%)
鼻出血	32 (4%)	45 (6%)
咽喉痛	8 (1%)	15 (2%)
鼻潰瘍	3 (<1%)	11 (1%)
背痛	7 (<1%)	9 (1%)

副作用的發生率、與性別或種族無關。臨床試驗中並沒有足夠數量的65歲以上患者，無法確認此年齡族群是否與年輕族群不同。

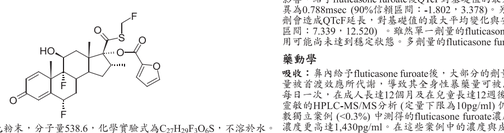
2至11歲兒童患者
在3個以2至11歲患者為對象的臨床試驗中，整體的副作用發生率在接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療的患者以及接受安慰劑的患者大致相同。表二為常見的副作用(在任一艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療組情>3%)，在接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療的2至11歲患者中，發生率高於接受安慰劑的患者。

表二、在為期2至12週的控制性臨床試驗中，以艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療季節性或經年性過敏性鼻炎的兒童患者，發生率>3%的副作用

副作用	2至11歲兒童患者 安慰劑 (n = 429)	艾敏釋(Avamys)鼻噴劑 55微克每天一次 (n = 369)	艾敏釋(Avamys)鼻噴劑 110微克每天一次 (n = 426)
頭痛	31 (7%)	28 (8%)	33 (8%)
鼻咽炎	21 (5%)	20 (5%)	21 (5%)
鼻出血	19 (4%)	17 (5%)	17 (4%)
發燒	7 (2%)	17 (5%)	19 (4%)
咽喉痛	14 (3%)	16 (4%)	12 (3%)
咳嗽	12 (3%)	12 (3%)	16 (4%)

艾敏釋(Avamys)鼻噴劑全性或慢性過量的資料：鑒於低生體可用率及臨床試驗中(劑量達440微克/日，2週，相當於每日最高建議劑量的4倍)並未發現與藥品有關的急性全身性作用，過量可能僅需觀察而不需做任何治療。
曾給內給予健康自願受試者3天高達2,640微克/日(成人建議劑量的24倍)的fluticasone furoate。以口吸入的fluticasone furoate 50至4000微克單一劑量及多劑量試驗顯示，500微克以上的劑量會降低平均血清皮質素。在小鼠及大鼠的口服致死中位劑量為2000毫克/公斤以上(約分別為成人鼻內給予每日最高建議劑量的74,000及147,000倍，兒童鼻內給予每日最高劑量的52,000及105,000倍，以微克/m²計算)。
鼻內給予所導致的急性過量並不會發生，因艾敏釋(Avamys)鼻噴劑每瓶含約3毫克的fluticasone furoate，而fluticasone鼻內給予2.64毫克/日的生體可用率<1%，口服溶液2毫克/日的生體可用率為1%。

說明
Fluticasone furoate是艾敏釋(Avamys)鼻噴劑的有效成分，為一合成的氟化皮質類固醇，化學名稱(6α,11β,16α,17α)-6,9-difluoro-17-[(fluoro-methyl)thio]carbonyl]-11-hydroxy-16 -methyl -3-oxoandrosta-1,4-dien-17-yl 2-furancarboxylate。其結構如下：



Fluticasone furoate是白色粉末，分子量538.6，化學實驗式為$C_{27}H_{29}F_5O_6S$，不溶於水。
艾敏釋(Avamys)鼻噴劑為一懸浮劑，含有微粒化的Fluticasone furoate。藉由定量(50微升)氣化噴霧幫清局部投予至鼻黏膜(參見用法用量)。每次按壓會釋放50微升的懸液劑，內含27.5微克的fluticasone furoate。艾敏釋(Avamys)鼻噴劑另含有0.015% w/w的benzalkonium chloride、dextrose anhydrous、edetate disodium、microcrystalline cellulose及carboxymethylcellulose sodium、polysorbate 80、以及純水。其pH值約為6。

臨床藥理學
作用機制
Fluticasone furoate為合成的三氟化皮質類固醇，具強力抗發炎功效。Fluticasone furoate控制鼻過敏症狀的精確機制未知。皮質類固醇已知對多種與發炎有關的細胞(如巨細胞、嗜鹼性白血球、中性白血球、巨噬細胞、淋巴球)及介質(如組胺、二十烯、白三烯等)具有廣泛的效果。體內及體外實驗顯示，fluticasone furoate能活化糖皮質素反應元件、抑制前發炎轉錄因子如NFkB、以及在造鹼化的大氣胁制抗原引發的肺部嗜鹼性白血球增多。
體外實驗也顯示fluticasone furoate對人類皮質類固醇受體的親和力為dexamethasone的29.9倍。fluticasone propionate的1.7倍。但這些現象與臨床關聯性未知。

藥效學
腎上腺功能
艾敏釋(Avamys)鼻噴劑對腎上腺功能的作用，在4個針對經年性過敏性鼻炎患者的控制性臨床試驗中被評估。有兩個6週的臨床試驗特別設計以住院患者的24小時尿中皮質素排出量及血清皮質素含量，評估艾敏釋(Avamys)鼻噴劑對HPA軸的影響。另外，一個52週的安全性試驗及一個12週的安全性及有效性試驗也包含了24小時尿中皮質素排出量的評估。試驗的細節及結果敘述如下。在全部四個試驗中，因血清fluticasone通常低於定量下限值，依狀況是以效果評估來確認。

特別設計用於評估對HPA軸影響的臨床試驗：
在一為期6週的隨機、雙盲、平行組別、針對12歲以上成人及青少年經年性過敏性鼻炎患者的試驗中，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克與安慰劑鼻噴劑以及在療程最後7天做為隱性對照組的口服prednisone 10毫克每日一次做比較。腎上腺功能以療程前及療程後6週的24小時尿中皮質素排出量，以及進晚的血清皮質素含量來評估。患者須住院以收集24小時尿中皮質素。經治療6週後，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療組(n=43)的平均24小時尿中皮質素排出量對安慰劑鼻噴劑組(n=41)的比值為0.99倍，與安慰劑組的差異為-4.57微克/dL (95%信賴區間：-5.83，-3.31)。
第二個為期6週、針對2至11歲兒童的試驗設計與對成人的試驗類似，包含腎上腺功能評估但不含prednisone隱性對照組。患者每天一次給予艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克或安慰劑鼻噴劑。經治療6週後，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療組(n=43)的平均24小時尿中皮質素排出量對基礎值的變化量為0.49微克/日，而安慰劑組(n=41)則為1.92微克/日。
安慰劑組與艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療組的差異為-1.43微克/日 (95%信賴區間：-5.21，2.35)。治療6週後的血清皮質素含量，艾敏釋(Avamys)治療組(n=48)及安慰劑組(n=47)的平均值(0至24小時)對基礎值的變化量分別為-0.34及-0.23微克/dL。艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療組與安慰劑組的差異為-0.11微克/dL (95%信賴區間：-0.88，0.66)。

其他的HPA軸評估
在一為期52週、針對12歲以上成人及青少年經年性過敏性鼻炎患者的安全性試驗中，比較了艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克(n=605)及安慰劑鼻噴劑(n=201)。對接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑(n=370)或安慰劑(n=120)的一個患者子群，進行了皮質醇前晨基礎值後的24小時尿中皮質素排出量來評估腎上腺功能。經治療52週後，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療組的24小時尿中皮質素排出量對基礎值的平均變化量為5.84微克/日，而安慰劑組則為3.34微克/日。就對基礎值的變化量而言，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療組與安慰劑組的差異為2.50微克/日 (95%信賴區間：-5.49，10.49)。
在一為期12週、針對2至11歲兒童經年性過敏性鼻炎患者的安全性試驗中，比較了艾敏釋(Avamys)鼻噴劑55微克(n=185)、110微克(n=185)與安慰劑鼻噴劑(n=188)。其中對6至11歲的一個患者子群(每組103至109人)，以此12週的療程前後晨醒後的24小時尿中游離皮質素排泄評估腎上腺功能。經治療12週後，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑55微克治療組(n=109)的平均24小時尿中皮質素排出量對基礎值的變化量為-2.93微克/日，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克治療組(n=103)為-2.07微克/日。而安慰劑組(n=107)則為0.08微克/日。就對基礎值的變化量而言，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑55微克治療組與安慰劑組的差異為-3.01微克/日 (95%信賴區間：-6.16，0.13)。而艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克治療組與安慰劑組的差異為-2.14微克/日 (95%信賴區間：-5.33，1.04)。
整體而言，根據上述對HPA軸影響之評估結果，並無法排除鼻內給予fluticasone furoate對腎上腺功能的影響，尤其是兒童患者。

對心臟的影響
在一QT/QTc的試驗中並未顯示fluticasone furoate會對QTc間隔產生影響。在一個安慰劑及陽性控制(口服moxifloxacin 400毫克單一劑量)的交叉試驗中，就40位健康男性及女性觀察24小時以上，評估給予單一劑量4,000微克以口吸入的fluticasone furoate後對QTc間隔的影響。給予fluticasone furoate後QTcF對基礎值的最大平均變化與給予安慰劑無相似，兩組間差異為0.788msec (90%信賴區間：-1.802，3.378)。另一方面，給予moxifloxacin 400毫克歐劑會造成QTcF延長，對基礎值的最大平均變化與安慰劑組之差異為9.929msec (90%信賴區間：7.339，12.520)。雖然單一劑量的fluticasone furoate對QTc間隔沒有影響，但其作用可能尚未達到穩定狀態。多劑量的fluticasone furoate對QTc間隔的影響仍未知。

藥動學
吸收：鼻內給予fluticasone furoate後，大部分的劑量被吞下，在肝腸被不完整的吸收並大量被首渡效應所代謝，導致其全身性鼻藥量可被忽略。鼻內給予最高建議劑量110微克每日一次，在成人長達12個月及在兒童長達12週後，血漿fluticasone furoate濃度即使使用靈敏的HPLC-MS/MS分析(定量下限為10pg/ml)仍無法計量。然而在52週試驗中，有少數病患裏的(<3%)中測得的fluticasone furoate濃度可達500pg/ml以上，而一個單一劑量濃度更高達1,430pg/ml。在這些案例中的濃度與皮質素含量並沒有關聯。造成此高濃度的原因仍不明。
絕對生體可用率對16位男性及女性受試者給予高週治療劑量的fluticasone furoate(鼻內給予880微克，給藥間隔8小時共10個劑量，亦即2,640微克/日)來評估。平均絕對生體可用率為0.50% (90%信賴區間：0.34%，0.74%)。
因鼻內給予途徑的低生體可用率，大部分的藥動學資料來自其他給藥途徑。在使用放射性標記的口服溶液及靜脈注射試驗中，顯示至少30%的fluticasone furoate被吸收並快速由血漿中清除。口服生體可用率平均為1.26%，循環系統中的放射性主要來自其非活性代謝物。
分布：靜脈注射給藥後，在穩定狀態的平均分布體積為608L。Fluticasone furoate與人血漿蛋白的結合率太於99%。
代謝：生體內試驗並無證據顯示會經由製解fluticasone furoate的形成fluticasone furoate在全身循環中主要被肝臟的CYP3A4酵素所代謝(血漿總體清除率58.7L/h)。主要代謝途徑是經S-Fluoromethyl carbothioate水解，形成非活性代謝物17β-carboxylic acid。
排除：Fluticasone furoate及其代謝物主要透過糞便排除，約分別占口服及靜脈注射給藥劑量的101%及90%。原中排除劑量約分別占口服及靜脈注射給藥劑量的1%及2%。靜脈注射給藥的排除半衰期平均為15.1小時。

臨床藥理學
鼻內給予110微克每天一次時，除了少數高血漿中濃度的案例(參見吸收)，通常無法在血漿中測得fluticasone furoate。整體而言，鼻內給予110微克每天一次的12歲以上患者<31%達可計量濃度(>10pg/ml)，兒童患者(2至11歲)<16%達可計量濃度，而鼻內給予55微克每天一次的兒童患者<7%達可計量濃度。並無證據顯示fluticasone furoate(是否達可計量濃度與性別、年齡、或種族有關。
肝功能不全：目前尚未有肝功能不全患者鼻內投予fluticasone furoate的資料。現有的肝功能不全患者經口吸入fluticasone furoate(fluticasone furoate/vilanterol的資料，可適用於鼻內給藥的情形。在一個給予單劑肝功能不全(Child-Pugh B)患者以口吸入fluticasone furoate 400微克的單一劑量試驗中，結果顯示患者C_{max}增加約42%且AUC$_{(0-\infty)}$增加約172%，且其血清皮質素含量較正常受試者平均降低23%。重度劑量吸口投予fluticasone furoate/vilanterol七天後，對於中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B及C)患者，其fluticasone furoate分全身性藥露量較健康受試者增加(AUC$_{(0-24)}$平均增為兩倍)。對於使用fluticasone furoate/vilanterol 200/25微克的中度肝功能不全患者，fluticasone furoate全身性藥露量的增加與血清皮質素含量較正常受試者平均降低34%有關。對於使用fluticasone furoate/vilanterol 100/12.5微克的重度肝功能不全患者，其血清皮質素含量並無受到影響。基於這些試驗結果，在此病患族群鼻內投予fluticasone furoate 110微克的平均預期藥露量應不會導致皮質素之抑制。
腎功能不全：Fluticasone furoate經由鼻內給予健康受試者時，無法從尿液中測得。僅有不到1%的劑量相關物質會由尿排除。(參見特殊病患族群)

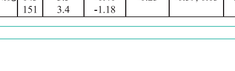
非臨床毒理學
致癌性、致突變性、生殖毒性
Fluticasone furoate在一長達兩年、分別給予大鼠及小鼠高達9.8,19微克/公斤/日(依於成人及兒童的每日鼻內給予最高建議劑量，以微克/m²計算)的吸入性試驗中，並未有任何與治療相關的腫瘤發生率的增加。
Fluticasone furoate並不會造成細菌基因突變，在以老鼠淋巴瘤細胞L5178Y進行的體外哺乳類細胞突變實驗中也不會造成染色體損害。大鼠的活體內微核細實驗也無基因毒性的跡象。
生殖毒性試驗中，分別給予雄鼠與雌鼠吸入性fluticasone furoate 24.9和微克/公斤/日(約分別為成人每日鼻內給予最高建議劑量的2倍及7倍，以微克/m²計算)，並未觀察到有過成生殖損害的證據。

臨床試驗
季節性及經年性過敏性鼻炎
12歲以上成人及青少年：艾敏釋(Avamys)鼻噴劑的療效及安全性在5個為期2至4週、針對12歲以上成人及青少年季節性過敏性鼻炎患者的隨機、雙盲、平行組別、多中心、安慰劑控制的臨床試驗中被評估。這5個臨床試驗包括1個為期2週、針對季節性過敏性鼻炎患者的劇毒氣體試驗，3個為期2週、針對季節性過敏性鼻炎患者的療效確認試驗，及1個為期4週、針對經年性過敏性鼻炎患者的療效試驗。這些試驗收納了1829名患者(男性697人，女性1,132人)。約75%的患者是為白皮人，平均年齡36歲。這些患者中，有722位是以一天一次，兩達鼻孔各使用兩個噴霧劑的方式給予艾敏釋(Avamys)鼻噴劑。
療效評估是依據全鼻症狀評分(total nasal symptom score, TNSS)。TNSS是由患者對四個鼻部症狀(流鼻涕、鼻塞、打噴嚏、鼻子痛)依嚴重程度(0=無，1=輕微，2=中度，3=嚴重)給予0至3分後加總而得，可為反映性的或即時性的。反映性的TNSS (Reflective TNSS, rTNSS)需要患者紀錄前12小時的症狀嚴重程度，而即時性的TNSS (Instantaneous, iTNSS)

XXXXXXXXXXXXX

Pharma code Ref. No. XXX

需要患者在下一次給藥時間前紀錄當時的症狀嚴重程度。在療程中取早晨及傍晚的rTNSS平均值並將其與安慰劑組對基礎值rTNSS的變化量做比較，以此做為主要療效終點。早晨iTNSS (AM iTNSS)則代表在24小時給藥間隔終點時的iTNSS，可做為療效是否可維持24小時的給藥間隔之指標。
對頭外的次級療效變數，包括全鼻症狀評分(total ocular symptom score, TOSS)及鼻炎併結膜炎生活品質問卷(Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ)也做了評估。TOSS是由患者對三個眼部症狀(痛/灼熱、流淚、發紅)依嚴重程度(0=無，1=輕微，2=中度，3=嚴重)給予0至3分後加總而得。可為反映性的或即時性的。以rTOSS及AM iTOSS(如上TNSS所述)來評估療效。患者對特定疾病生活品質的感受是以RQLQ



評斷，以7類(活動、睡眠、無鼻/眼症狀、實務問題、鼻部症狀、眼部症狀、及情緒)28項目、7級分(0=無影響，6=影響最大)的方式來評估過敏性鼻炎療程的影響。整體的RQLQ分數得自所有項目的平均值。RQLQ的最小重要差異值(minimally important difference, MID)被認為是基礎值的平均變化量和安慰劑組比較的絕對差異≥0.5。
劑量範圍試驗：劑量範圍試驗是一個為期兩週、針對季節性過敏性鼻炎患者的試驗，評估fluticasone furoate鼻噴劑4個劑量(440、220、110及55微克)的療效。此試驗中，每個劑量的fluticasone furoate鼻噴劑都比安慰劑更能降低rTNSS，並為統計上有意義的差異(表三)。
表三、兩週後季節性過敏性鼻炎患者之rTNSS與基礎值之差異

治療	n	基礎值(平晨+傍晚)	與基礎值變化量	與安慰劑組差異 LS Mean	95% CI	P value
Fluticasone furoate 440 微克	130	9.6	-4.02	-2.19	-2.75, -1.62	<0.001
Fluticasone furoate 220 微克	129	9.5	-3.19	-1.36	-1.93, -0.79	<0.001
Fluticasone furoate 110 微克	127	9.5	-3.84	-2.01	-2.58, -1.44	<0.001
Fluticasone furoate 55 微克	125	9.6	-3.50	-1.68	-2.25, -1.10	<0.001
安慰劑	128	9.6	-1.83			

每個劑量的fluticasone furoate鼻噴劑也都比安慰劑更能降低早晨iTNSS，並為統計上有意義的差異，顯示療效可維持24小時給藥間隔。
季節性過敏鼻炎試驗：有3個臨床試驗被設計來評估艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克每天一次與安慰劑相比，在2週的療程中對季節性過敏性鼻炎患者的療效。在此3個試驗中，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克比安慰劑更能降低rTNSS及早晨iTNSS，並為統計上有意義的差異。對於眼部症狀，在此3個季節性過敏性鼻炎試驗中，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克比安慰劑更能降低rTOSS，並為統計上有意義的差異。對於RQLQ，在此3個季節性過敏性鼻炎試驗中，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克比安慰劑更能降低整體RQLQ分數，並為統計上有意義的差異。在這3個試驗中，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療組與安慰劑組的整體RQLQ分數與基礎值平均變化量的差異範圍在-0.6至-0.7，符合MID之要求。由表四可知季節性過敏性鼻炎代表性試驗中的療效結果。
經年性過敏性鼻炎試驗：有1個臨床試驗被設計來評估艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克每天一次與安慰劑相比，在4週的療程中經經年性過敏性鼻炎患者的療效。艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克比安慰劑更能降低rTNSS及早晨iTNSS，並為統計上有意義的差異。如同季節性過敏性鼻炎患者，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑對經年性過敏性鼻炎患者鼻症狀的改善可持續完整的24小時(以下一劑靠前的早晨iTNSS評估)。然而，不同於季節性過敏性鼻炎患者，接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑110微克治療的經年性過敏性鼻炎患者，對rTOSS及RQLQ的改善和安慰劑組並無統計上有意義的差異。此外，艾敏釋(Avamys)鼻噴劑組和安慰劑組的整體RQLQ分數與基礎值平均變化量的差異為-0.23，不符合MID之要求(≥0.5)。由表四可知經年性過敏性鼻炎試驗的療效結果。
表四、成人及青少年季節性或經年性過敏性鼻炎之療效變數的平均變化值

治療	n	基礎值	與基礎值變化量 LS Mean	與安慰劑組差異 LS Mean	95% CI	P value
Reflective Total Nasal Symptom Scores						
季節性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoate 110 微克	151	9.6	-3.55	-1.47	-2.01, -0.94	<0.001
安慰劑	147	9.9	-2.07			
經年性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoat 110 微克	149	8.6	-2.78	-0.71	-1.20, -0.21	0.005
安慰劑	153	8.7	-2.08			
Instantaneous Total Nasal Symptom Scores						
季節性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoate 110 微克	151	9.4	-2.90	-1.38	-1.90, -0.85	<0.001
安慰劑	147	9.3	-1.53			
經年性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoate 110 微克	149	8.2	-2.45	-0.71	-1.20, -0.21	0.006
安慰劑	153	8.3	-1.75			
Reflective Total Ocular Symptom Scores						
季節性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoate 110 微克	151	6.6	-2.23	-0.60	-1.01, -0.19	0.004
安慰劑	147	6.5	-1.63			
經年性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoat 110 微克	149	4.8	-1.39	-0.15	-0.52, 0.22	0.428
安慰劑	153	5.0	-1.24			
Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire						
季節性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoat 110 微克	144	3.9	-1.77	-0.60	-0.93, -0.28	<0.001
安慰劑	144	3.9	-1.16			
經年性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoat 110 微克	143	3.5	-1.41	-0.23	-0.59, 0.13	0.214
安慰劑	151	3.4	-1.18			

療效的開始作用是在針對季節性及經年性過敏性鼻炎患者的臨床試驗中，在第一次給藥後以頻繁的iTNSS來評估。在季節性過敏性鼻炎患者中，通常在24小時內可觀察到療效開始作用。在經年性過敏性鼻炎患者中，在4天後可觀察到療效開始作用。對季節性及經年性過敏性鼻炎患者，在分別的1及3週中可觀察到持續性的症狀改善。
2至11歲兒童：艾敏釋(Avamys)鼻噴劑的療效及安全性，在2個針對季節性或經年性過敏性鼻炎，其收納了1,112個兒童(男生633，女生479)、平均年齡8歲的控制式臨床試驗中被評估。這些兒童患者接受艾敏釋(Avamys)鼻噴劑55或110微克(各劑量之人數皆為369)每天一次，為期2至12週的治療。此試驗之設計與成人及青少年之試驗類似。然而，對於6至11歲患者，療效是以患者或父母/監護人所回報的TNSS決定。以艾敏釋(Avamys)鼻噴劑治療的兒童通常比以安慰劑治療的兒童更能減緩鼻症狀。對季節性過敏性鼻炎，只有110微克劑量的rTNSS是具統計上意義。對經年性過敏性鼻炎，只有55微克劑量的rTNSS是具臨床上重要，而兩季節性過敏性鼻炎試驗中，兩劑劑量的rTOSS的變化與安慰劑相比皆無統計上意義。經年性過敏性鼻炎試驗中並未評估rTOSS。表五為針對6至11歲季節性及經年性過敏性鼻炎兒童患者的試驗中所得的療效結果。對2至5歲兒童的療效則是以rTNSS分數的降低來支持。
表五、6至11歲兒童季節性及經年性過敏性鼻炎之療效變數的平均變化值

治療	n	基礎值	與基礎值變化量 LS Mean	與安慰劑組差異 LS Mean	95% CI	P value
Reflective Total Nasal Symptom Scores						
季節性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoate 55 微克	151	8.6	-2.71	-0.16	-0.69, 0.37	0.553
Fluticasone furoate 110 微克	146	8.5	-3.16	-0.62	-1.15, -0.08	0.025
安慰劑	149	8.4	-2.54			
經年性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoate 55 微克	144	8.5	-4.16	-0.75	-1.24, -0.27	0.003
Fluticasone furoate 110 微克	140	8.6	-3.86	-0.45	-0.95, 0.04	0.073
安慰劑	147	8.5	-3.41			
Instantaneous Total Nasal Symptom Scores						
季節性過敏性鼻炎試驗						
Fluticasone furoate 55 微克	151	8.4	-2.37	-0.23	-0.77