備勞喘® 100 微公克定量噴霧液
Berotec® N
100mcg/puff Metered Aerosol

Boehringer Ingelheim

衛署藥輸字第 023074 號

成分
每一噴霧劑量含
1-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-[[1-(4-hydroxy-benzyl)-ethyl]-amino]-ethanol hydrobromide (= fenoterol hydrobromide) 100mcg

性質
以罹患氣喘及COPD之成年人與罹患氣喘兒童爲對象，長達三個月之治療試驗顯示，BEROTEC含HFA處方和含CFC處方具有治療相等性。
Fenoterol hydrobromide是一直接作用的擬交感神經藥物，在治療劑量下會選擇性的刺激β_2受體，較高劑量下才會刺激β_1受體，與β_2受體結合後刺激Gs-蛋白，活化腺嘌呤環狀酶(Adenyl cyclase)，增加cAMP活化蛋白激酶A (protein kinase A)，使平滑肌細胞中的蛋白質磷酸化，依次促使myosin light chain激酶磷酸化，抑制phosphoinositide水解，而開啓大傳導性，鈣離子活化之鉀離子通道(large-conductance calcium-activated potassium channels)，有些證據證實鉀離子通道(Maxi-K Channel)可直接被Gs-蛋白活化。
Fenoterol鬆弛支氣管和血管平滑肌，可對抗支氣管收縮之刺激，如：組織胺、methacholine、冷空氣及過敏原(早期反應)。緊急給藥後，可抑制肥大細胞(mast cells)釋出支氣管收縮媒介物質及發炎之前驅介質(pro-inflammatory mediators)，已證實在使用高劑量的fenoterol後，可增加黏膜纖毛的清除效果。
口服及靜脈注射後具較高的血中濃度，可抑制子宮收縮，同時在較高劑量下觀察到下列新陳代謝現象：脂質分解、糖分解、高血糖和低血鉀症。低血鉀症主要因骨骼肌對鉀離子之吸收增加而引起。Fenoterol興奮心臟β_2受體，增加心跳速率與心收縮力；在高於治療劑量時，並有β_1受體興奮性之作用。β致效劑常見震顫反應，不同於對支氣管平滑肌的作用，β致效劑之全身性作用會產生耐藥性。
臨床研究顯示fenoterol治療支氣管痙攣極有效，可預防運動、冷空氣和過敏原接觸早期反應引起之支氣管收縮。

藥物動力學
BEROTEC的治療效果來自於藥物在呼吸道的局部作用，因此BEROTEC使支氣管擴張的藥效學與製劑中主成分之藥動學沒有關聯，藥動學的試驗已顯示，含HFA處方與傳統含CFC處方之療效相當。
阻塞性肺疾病患者吸入fenoterol hydrobromide後數分鐘內即可產生支氣管擴張作用，且作用可持續3-5小時。Fenoterol吸入後，依吸入方法與吸入裝置不同而有差異，大約10-30%的主成分會由定量噴霧劑釋出到達下呼吸道，剩餘部份則留在上呼吸道及口中，因此，部份經吸入投與的fenoterol會進入胃腸道，已知吸入一個噴霧劑量之BEROTEC 100微公克定量噴霧液之吸收率爲劑量的17%。吸收爲雙相的，其中30%的fenoterol hydrobromide迅速被吸收，半衰期爲11分鐘，而緩慢吸收的70%，其半衰期爲120分鐘。
藥物之血中濃度與藥效時間效能曲線並無相關性，靜脈注射後全身的血漿濃度無法說明藥品吸入後之長效支氣管擴張作用。口服後約60%的fenoterol hydrobromide被吸收，被吸收之藥物經由首渡代謝後，其口服之生體可用率降爲1.5%，這就是爲什麼吸入後被吞入的主成分並不會增加全身性之血中濃度。
Fenoterol hydrobromide全身性投與後，是經由三室模式進行排除($t_{\alpha 1/2}$ = 0.42分鐘，$t_{\beta 1/2}$ = 14.3分鐘，$t_{\gamma 1/2}$ = 3.2小時)。Fenoterol hydrobromide在人體幾乎都是經由硫酸化進行代謝轉換，主要是在小腸壁進行。
Fenoterol hydrobromide的原型藥物可穿透胎盤且會進入母乳中。
Fenoterol hydrobromide在糖尿病患者之代謝狀態及效能資料尚不充足。

適應症
下列支氣管痙攣疾患之預防和治療：支氣管氣喘、阻塞性支氣管炎、慢性支氣管炎、氣腫和伴有支氣管痙攣之肺支氣管障礙。

用法用量
用量
a)急性氣喘發作
對大多數的患者，一個定量即可緩解症狀，若吸入5分鐘後呼吸沒有明顯的改善，可投與第二個劑量。投與第二個劑量後，若治療仍未改善，可能需要再投與數個劑量，此時應立即請教醫師或就近送醫。
b)預防運動引發的氣喘
每次1-2個定劑量，每天不得超過8個定劑量。
c)支氣管性氣喘及其他可逆性呼吸道狹窄情況若需要重複投與，每次1-2個定劑量，但每天不得超過8個劑量。
小孩必須在醫師指示及成人監護下，才可使用BEROTEC 100微公克定量噴霧液。
用法
爲了成功的治療，應正確操作定量噴霧液裝置。
該裝置在最初使用之前，下壓活塞2次。
每次使用應注意以下規則：
1.移去護蓋。
2.深深呼氣。
3.如圖1.所示拿住定量噴霧液，並以雙唇咿口含器，箭頭和容器底部應朝上。



圖1.

4.盡可能深深地吸氣，同時按壓容器的底部，以釋出一個定劑量，停止呼吸數秒鐘，然後自口中移去口含器後呼氣。
5.使用後蓋上護蓋。
容器不透明，因此無法看出內容物何時被用完。此噴霧液可提供200個劑量，當200個劑量都被使用後，可能仍有少量液體留存，此時不能提供正確的治療劑量，請勿再使用。
噴霧器中的治療含量，可依下列方法檢查：
移去噴霧液劑之塑膠口含器，把噴霧液劑置於裝有水的容器中，觀察其在水中的位置來估計噴霧液的含量(見圖2.)。

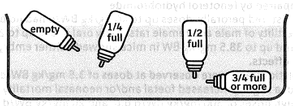


圖2.

口含器需時常保持清潔並以溫水清洗，若使用肥皂或清潔劑，必須以清水充分沖洗乾淨。
警語：
該塑膠口含器是BEROTEC 100微公克定量噴霧液專用，可確保病人每次所接受的劑量是正確的。所以此口含器不可用於其他的定量噴霧液劑，而BEROTEC N 100 mcg/puff也不可使用其他口含器，必須使用附於產品上之口含器。
容器爲加壓器，不可強力打開或暴露於50°C以上之溫度。

禁忌
肥大阻塞性心肌病變(hypertrophic obstructive cardiomyopathy)、心跳過速及對fenoterol hydrobromide與製劑中不具活性的其他成分過敏者禁用。

特別注意
首次使用BEROTEC 100微公克定量噴霧液新處方藥物時，部份病人可能會感覺味道和原含CFC處方之藥物不同，所以當病人更換新處方之藥物時須告知病人，也必須告知病人雖然新處方藥物味道不同，但不會影響其安全性或功效。只有在醫師嚴密監護下BEROTEC 100微公克定量噴霧液才可與其他擬交感神經性支氣管擴張劑併用，然而BEROTEC可與抗膽鹼性之支氣管擴張劑同時使用。當使用劑量超過建議劑量時，在未完全控制病情的糖尿病患者，曾於最近發作過心肌梗塞、嚴重器質性心臟或血管疾病、甲狀腺機能亢進、靚絡細胞瘤(phaeochromocytoma)的病患，需經醫師謹慎評估其使用之利弊，方可使用BEROTEC。
若患者發生急性且快速惡化的呼吸困難時，應立即請教醫師。
長期使用
-症狀治療比持續治療更合適。
-患者持續治療時，應重新評估添加或增加抗發炎藥物(如吸入性類固醇藥物)，以控制氣管的發炎現象及避免其長期受損。
請勿因支氣管阻塞情況惡化或不見改善，就一味地增加β_2致效劑如BEROTEC 100微公克定量噴霧液的藥物劑量，若長期使用超過建議劑量的β_2致效劑，是不適當的且可能對支氣管造成傷害。持續增加β_2致效劑的劑量治療支氣管阻塞之症狀，可能會降低藥物對疾病的控制效果。在此狀況下，應檢討病人的治療計畫，尤其需要適當的合併抗發炎藥物，以防止病情惡化避免生命受到威脅。
使用β_2致效劑可能發生嚴重的低血鉀症，對於嚴重氣喘患者應特別謹慎，其與黃嘌呤(xanthine)衍生物、類固醇及利尿劑合併治療時，低血鉀症更有可能發生。此外，對於心律不整之患者，缺氧可能使β_2致效劑引起之低血鉀症更嚴重，這類患者應監測血鉀的濃度。

藥物交互作用
β腎上腺激性藥物、抗膽鹼性藥物及黃嘌呤衍生物如：theophylline會增加fenoterol的作用，與其他β致效劑類藥物、全身性吸收之抗膽鹼性藥物或黃嘌呤衍生物併用時，可能增加副作用。
與β阻斷劑併用時，支氣管擴張作用可能嚴重減低。
正以單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitors)或三環抗抑鬱劑(tricyclic antidepressants)治療的病人使用β腎上腺素性作用藥應謹慎，因爲上列藥物可能加強β腎上腺素致效劑作用。
吸入halogenated hydrocarbon類之麻醉劑，如：halothane、trichloroethylene及enflurane，可能增加β致效劑對心臟血管作用的敏感性。

副作用
BEROTEC 100微公克定量噴霧液常見的副作用爲骨骼肌輕微震顫及精神緊張、頭痛、暈眩、心跳過速及心悸。
以β致效劑治療，可能造成嚴重低血鉀症。
與使用其他吸入治療時相同，會有咳嗽、局部刺激、不規則支氣管收縮(比一般少)等症狀產生。
與使用其他β致效劑類藥物相同，可能發生噁心、嘔吐、流汗、虛弱及肌肉痛/肌肉痙攣等症狀，少部份病人在使用高劑量之後可能發生舒張壓下降、收縮壓升高、心律不整等症狀。
已有少數病患發生皮膚反應或過敏反應，特別是過敏性體質的病人。
有幾個病患使用β致效劑類藥物吸入治療會發生心理改變。

懷孕與授乳
臨床前資料及已有的人體經驗顯示本藥使用於孕婦無不良影響。然而懷孕期間用藥應特別注意，尤其是懷孕的前三個月更需小心。
使用本藥時，應注意fenoterol有抑制子宮收縮的作用。
臨床前的研究已顯示fenoterol會分泌至乳汁中，授乳的安全性尚未建立。

過量
症狀
過量之預期症狀爲β腎上腺素性過度興奮，即藥理作用過度表現，包括所有列於「副作用」的症狀，其中最明顯者爲心跳過速、心悸、震顫、高血壓、低血壓、脈拇壓增大、心絞痛、心律不整及潮紅。
治療
可使用鎮靜劑、安神劑，嚴重病例需給予加護醫療。
β接受體阻斷劑可作爲解毒劑，尤其以具β_1受體選擇性者爲佳，但是支氣管氣喘病人使用時，應考慮其可能增加支氣管阻塞，而必須小心調整劑量。

毒物學
BEROTEC重複劑量之毒性試驗顯示含HFA處方之試驗數據與傳統含CFC之處方相似。
在小鼠、大鼠、狗及猴子以口服、靜脈注射、皮下注射、腹腔內注射與吸入等投與方式之急性毒性試驗。口服之LD50在成年之嚙齒類動物與兔子爲每公斤體重1600-7400公絲(1600-7400 mg/kg BW)，狗爲每公斤體重150-433公絲(150-433 mg/kg BW)。以靜脈注射投與上述試驗動物之LD50爲每公斤體重34-81公絲(34-81 mg/kg BW)。吸入投與的毒性極低。依實驗動物的種類與不同的實驗設計，即使劑量達每公斤體重670公絲，也未發現死亡情況。
重複劑量毒性試驗爲期78週，以口服、皮下注射、靜脈注射、腹腔注射及吸入等方式對小鼠、大鼠及狗投藥。這些慢性毒性試驗之結果如下：在狗、兔子、小鼠及大鼠發現有β擬交感神經作用劑典型的現象(例如：肝醣排空、肌肉內肝醣量減少、血清中鉀濃度降低、心跳過速)。在較高的劑量，如每日每公斤體重1公絲(1 mg/kg BW/d)以上的劑量，以各種投與途徑使用(例如：兔子靜脈注射4星期以上)，則在大鼠、小鼠及兔子可觀察到心肌肥大及/或損害。狗對β腎上腺素激性藥物極敏感，劑量在每日每公斤體重0.019公絲(0.019 mg/kg BW/d)以上就可見到這些損害。
猴子亞急性吸入試驗顯示BEROTEC沒有毒性。
生殖毒性試驗中，吸入投與不會造成大鼠與兔子畸胎及胚胎毒性。Fenoterol hydrobromide不會損害生育力和飼育。口服劑量達每日每公斤體重40公絲(40 mg/kg BW/d)，對雌雄大鼠生育力無損害。兔子口服日劑量達每公斤體重25公絲(25 mg/kg BW)及小鼠口服日劑量達每公斤體重38.5公絲(38.5 mg/kg BW)時，無胚胎毒性及致畸性。
觀察日劑量爲每公斤體重3.5公絲(3.5 mg/kg BW/d)及25公絲(25 mg/kg BW/d)的大鼠分娩反應，發現死胎及/或新生鼠死亡率會稍微增加。在極高劑量，每日每公斤體重口服300公絲(300 mg/kg BW/d)及每日每公斤體重靜脈注射20公絲(20 mg/kg BW/d)之情況下，畸形發生率增加。
Fenoterol hydrobromide體外、體內試驗並未見其有突變反應。
小鼠(口服18個月)及大鼠(口服及吸入24個月)之致癌性試驗，顯示口服fenoterol hydrobromide劑量在每日每公斤體重25公絲(25 mg/kg BW/d)時，會誘發小鼠變異性綠狀分裂的平滑肌瘤及大鼠卵巢系膜平滑肌瘤罹患率增加，這是因爲β腎上腺素激性藥物造小鼠及大鼠子宮平滑肌細胞局部作用所導致的。而現在的研究顯示這些結果不會發生在人類。其他所有贅瘤的發生被認定是源自於該類動物自然發生的一般型贅瘤，與以fenoterol治療無生物學關連。BEROTEC HFA和BEROTEC CFC對呼吸道具相等且良好的耐受性。局部耐受性試驗是以靜脈注射、動脈注射、閉合及半閉合皮膚使用於兔子、以0.05%或0.1%溶液滴入兔子的結膜囊完成，顯示其耐受性佳。

包裝
100公撮以下不銹鋼罐裝
10公撮定量噴霧液(= 200個定劑量)

製造廠/廠址
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germany for
Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

藥商：台灣百靈佳股格翰股份有限公司
地址：台北市民生東路三段49/51號12樓

19990730