

乙型阻斷劑

百適歐 膜衣錠 5 公絲

Biso F. C. Tablets 5 mg

【成分】每錠中含有
Bisoprolol Fumarate 5 mg.
【適應症】
狹心症、高血壓、穩定型慢性中度至重度心衰竭。

【禁忌】
1. 急性心衰竭或心衰竭代償不良，期間需使用靜脈強心劑治療者。
2. 心因性休克。
3. 第二度或第三度房室傳導障礙(未使用節律器)。
4. 竇房結症候群。
5. 竇房傳導阻斷。
6. 在治療前顯著的心跳過慢（緩脈低於 60 下/分）。
7. 低血壓（收縮壓低於 100 mm Hg）
8. 支氣管氣喘或阻塞性肺疾病。
9. 晚期的週邊動脈閉鎖和雷氏症候群（Raynau's phenomenon）者。
10. 未治療的腎上腺髓質腫瘤(Pheochromocytoma)。
11. 代謝性酸中毒者。
12. 對本品及任何賦型劑過敏者。

【使用上注意】
1. 支氣管痙攣傾向的病人（例如氣喘樣支氣管炎會造成呼吸困難）。
2. 伴隨治療使用氣霧吸入麻醉劑。
3. 血糖起伏不定的糖尿病人，長期禁食者。
4. 對伴隨糖尿病的病人，血糖過低的現象會被遮蔽。
5. 正接受減敏作用治療者。
6. 第一度房室傳導阻斷。
7. Prinzmetal's 狹心症。
8. 週邊動脈閉鎖疾病（特別在初期治療病人抱怨增加）
在下列疾病和情況下，本品在治療心衰竭病人沒有治療經驗：

1. NYHA II 級心衰竭
2. 糖尿病（Type I）
3. 腎功能障礙（serum creatinine ≥300 μmol / L）
4. 肝功能障礙
5. 年齡 80 歲以上老年人。
6. 限制性心肌症
7. 先天性心臟疾病
8. 具血行動力學意識之心臟瓣膜疾病
9. 心肌梗塞 3 個月內
有支氣管氣喘或慢性阻塞性肺疾病者可能引起症狀應給與支氣管擴張劑伴隨治療，偶而因呼吸道阻力增加引起氣喘，可增加 β₂-興奮劑治療。

與其他 β-blocker 類似，本品可能增加下列二者：過敏原敏感度，及過敏性的嚴重性。Adrenaline 治療可能達不到預期的治療效果。
患有牛皮癬的病人或有牛皮癬的病史者，應該先小心評估有效性及風險性之後，再給予 β-blocker 類（例如：bisoprolol）。

對於腎上腺髓質腫瘤（Pheochromocytoma）病人，只有在 α-blockade 治療後，才可給與 bisoprolol。
在 bisoprolol 治療下甲狀腺毒症會被遮蔽。
初期使用本品治療必須被調控監測，並參考用法用量步驟。
本品的治療不可突然中止，除非已有明確的指示。

【副作用】
臨床試驗數據
在下列表格顯示的不良反應報告，來自於 CIBIS II 臨床試驗中的對照組和 Bisoprolol 二個族群。不管其中的因果關係，所有的不良反應均包括，每一個病患只計算一次，不良反應在所有試驗人數至少佔有 5 %。

參考 WHO	對照組 (n=1321)		Bisoprolol (n=1328)	
	Pat. with AE	% with AE	Pat. with AE	% with AE
心衰竭	301	22.8	244	18.4
呼吸困難	224	17.0	183	13.8
頭昏	126	9.5	177	13.3

心肌症	132	10.0	141	10.6
心搏緩慢	60	4.5	202	15.2
低血壓	96	7.3	152	11.4
心搏過速	144	10.9	79	5.9
疲勞	94	7.1	123	9.3
病毒傳染	75	5.7	86	6.5
肺炎	69	5.2	65	4.9

AE = 不良反應
上市後數據
鬱血性心衰竭的適應症並沒有上市後的數據。下列的上市後數據是來自於使用在高血壓和冠狀動脈疾病適應症。
常見副作用（≥1% ~ < 10%）
循環系統：末梢冷感或無力感。
中樞神經系統：疲勞*、消耗*、頭暈*、頭痛*。
腸胃系統：反胃、嘔吐、腹瀉、便秘。
不常見副作用（≥0.1% ~ < 1%）
一般性：肌肉無力和肌肉痙攣。
循環系統：心搏緩慢、AV傳導障礙、心衰竭惡化、直立性低血壓。
中樞神經系統：睡眠干擾、心情抑鬱。
呼吸系統：支氣管痙攣（在伴隨氣喘樣支氣管炎或有氣管炎造成呼吸困難病史的病人）。
罕見副作用（≥0.01% ~ < 0.1%）
中樞神經系統：惡夢、幻覺。
皮膚方面：過敏反應（癢、面潮紅、發疹）。
肝臟方面：增加肝臟酵素（ALAT、ASAT）、肝炎。
代謝系統：增加三酸甘油酯。
泌尿生殖系統：性能力失調。
耳鼻喉系統：聽力損壞，過敏性鼻炎。
眼睛方面：淚液分泌減少（特別是戴隱形眼鏡者）。
單一個案副作用（< 0.01%）
眼睛方面：結膜炎。
皮膚方面：β-blocker 類可能促進或使更惡化牛皮癬或誘導牛皮癬樣發疹，禿頭症。
* 這些症狀通常輕微，並且在開始治療後的 1 ~ 2 星期內會消退。

【過量時的處置】
當超過劑量或心跳、血壓，危險性的下降時，應停止服用。
本品在治療穩定性鬱血性心衰竭病人時，尚無過量使用的經驗。
過量使用可預料的徵兆也是 β-blocker 大部分共同徵兆是心搏緩慢、低血壓、支氣管痙攣、急性心臟損害、低血糖。本品少數過量使用案例（Max. 2000 mg）報告，病人來自於高血壓及/或冠狀心臟疾病的治療，顯示出心搏緩慢及/或低血壓；所有病人可復原，本品在高劑量單一使用時，藥物敏感性有很大的內因性個別變異，以及病人在治療心衰竭時很可能有強烈藥物敏感性。因此建議使用本品治療時應逐步增加使用劑量，參考【用法用量】部分。
一般如果發生過量使用的情形，本品應該停止使用並依症狀給與支持性療法，根據有限資料顯示，本品是幾乎不被透析的。依據藥理學的作用和參考其他的 β-blocker，當下列症狀惡化時，可給與治療。
1. 心搏緩慢：給予靜脈 atropine，如果反應不適當，可小心給與 isoprenaline 或其他增加心搏速率的藥物。在一些狀況下必要時給與 transvenous pacemaker insertion（插入心律調整器）。
2. 低血壓：應該提供靜脈注射輸液及血管加壓素，靜脈注射 glucagon 可能有用。
3. AV block（II、III 級）：病人應該小心監視並使用注射 isoprenaline 或 transvenous pacemaker insertion（插入心律調整器）。
4. 心衰竭急速惡化：給與 i.v. diuretics，inotropic 類，血管擴張劑。
5. 支氣管痙攣：給與支氣管擴張劑治療，例如 isoprenaline，β₂-sympathomimetic 類和/或 aminophylline。
6. 低血糖：給與 i.v. glucose。

【警告】
本藥品之血壓下降作用。因個人感受性而有差異，根據特別調查本藥品不會直接影響到活動。
懷孕及授乳期
懷孕
Bisoprolol 的藥理作用，可能造成懷孕婦女或/和胎兒/新生兒傷害。一般，β-adrenoceptor blockers 會減少胎盤的灌注，而

使得胎兒生長延遲、胎死腹中、小產及早產。不良的影響(例如：低血糖和心搏緩慢)可能發生在胎兒或新生嬰兒。如果必須使用β - adrenoceptor blockers，較適合取用β1 - selective adrenoceptor blockers。

Bisoprolol 不應用在懷孕期間除非有明確需要，如果必須使用Bisoprolol 治療，應於預期出生前 72 小時停止使用。如果無法如此處置，應該監視子宮內胎盤血液循環和胎兒成長。在治療時應該注意對懷孕婦女或胎兒的傷害。對新生嬰兒 48 ~ 72 小時內應該緊密監視。低血糖和心搏緩慢的症狀一般會發生在出生後的前 3 天。

授乳期不確定是否會在母乳中分泌，因此在使用本品治療期間，不建議餵母乳。

駕駛及機械操作能力
對冠狀動脈疾病患者作測試，本品並不會影響駕駛能力，然而，由於各別差異(如對藥物的反應、本身駕駛能力)，對駕駛及操作機械能力可能較差，這些情形特別發生在治療初期、改變藥物治療及飲酒時。

【交互作用】

本藥品會加強其他抗高血壓藥物的作用。當本藥品併用 reserpin、α - methyl-dopa、clonidine及 guanfacine時，會使得心跳速率降低。

併用nifedipine會加強本藥品的降血壓作用，併用verapamil及diltiazem類的鈣離子拮抗劑及其他抗心律不整藥應小心觀察病人是否會造成低血壓、心跳過慢，及其他情況的心律不整。因此在使用本藥品期間，最好不要靜脈注射鈣離子拮抗劑及抗心律不整藥物。

- Calcium antagonists：(鈣離子拮抗劑)會造成心收縮力、房室傳導及血壓的負面影響。
- Clonidine：(α 作用劑)會增加「反彈性高血壓」風險，如顯著降低心跳速率、心臟傳導。除非本藥品已經停藥數天，否則clonidine的使用不可中斷。
- Monoamineoxidase inhibitors(MAO-B inhibitors除外)：β - blocker類會加強低血壓效果，同樣增加高血壓危症之危險性。

小心併用

- I 級抗心律不整藥物(例如：disopyramide, quinidine)：心房傳導時間抑制可能被加強，抑制心肌收縮。
- Ⅲ級抗心律不整藥物(例如：amiodarone)：心房傳導時間抑制可能被加強。
- Parasympathomimetic類(包括tacrine)：心房與心室的傳導時間可能增加。
- 其他β - blockers類，包括眼藥水，會增強效果。
- 胰島素及口服降血糖藥物類：增強insulin或口服降血糖藥物的作用。β - adrenoceptors的阻斷劑能遮蔽低血糖症狀。(特別是心跳過速)，因此須常注意血糖濃度。
- 麻醉劑：反射性心搏過速會減弱而增加低血壓的風險。在誘導期與插管，繼續使用β - blockers可減少心律不整的風險。病人使用本品應告知麻醉師。
- Digitalis glycosides：減少心跳速率，增加心房心室傳導時間。
- 前列腺素合成抑制劑藥物：減少降低血壓效果。
- Ergotamine derivatives：造成週邊循環障礙的惡化。
- 擬交感神經作用劑：合併本品使用會減少兩者的藥效。使用epinephrine治療過敏反應須較高的劑量。
- Tricyclic antidepressants，barbiturates，phenothiazines及其他降血壓劑：會加強低血壓效果。
- Rifampicin：會稍微減低本品的半衰期，可能歸於誘導出本品在肝臟中代謝的酵素，但是不需要增加用量。

須考慮使用

Mefloquine：增加心搏過慢的風險。

【用法、用量】

本品須由醫師處方使用。

狹心症及高血壓

除非醫師特別處方，通常本藥品一日1錠，若作用不明顯，劑量可增加至本藥品一日 2 錠，相當於 10 mg Bisoprolol fumarate。一般在早晨空腹時或與早餐一起服用，以開水配服，將整粒膜衣錠吞服。對於輕、中度肝、腎功能不全的病人，不需要調整其用量，對於晚期腎衰竭的病人(creatinine clearance < 20 mL / min)及嚴重的肝功能不全的病人，每日用量不要超過10 mg Bisoprolol fumarate。劑量的調整，應視個人的心跳速率及治療的有效率來決定。

穩定型慢性中度至重度心衰竭治療 (CHF)

病人必須在過去6週內無急性心衰竭發生，且在過去2週內無改變基本治療，即適當劑量ACE inhibitors(或於ACE inhibitors無法忍受下，使用其他血

管擴張劑)和利尿劑、強心配醣體下，再併用bisoprolol。建議治療的醫師應是在治療心衰竭方面有經驗者。使用本品治療心衰竭，應由低劑量開始再逐漸增加劑量達最佳療效。調整依據如下列步驟：

*****1.25 mg 1 天 1 次，使用 1 星期，病人適應良好下增加至*****2.5 mg 1 天 1 次，再使用 1 星期，病人適應良好下增加至*****3.75 mg 1 天 1 次，再使用 1 星期，病人適應良好下增加至*****5 mg 1 天 1 次，再使用 4 星期，病人適應良好下增加至*****7.5 mg 1 天 1 次，再使用 4 星期，病人適應良好下增加至*****10 mg 1 天 1 次，作持續性治療。

起始劑量由 1.25 mg 開始，病人應該觀察約 4 小時(尤其注意血壓、心跳速率、傳導障礙、心衰竭惡化症狀)，最大建議劑量是 10 mg 1 天 1 次。

不良情況的發生可能阻止病人達到使用的最大建議劑量。如果需要，所達到的劑量也可逐步減少，或是，也可以中斷重新導入適合的治療方式。在調整治療期間，心衰竭惡化或無法忍受，建議首先減少本品劑量或立刻停藥，（如果有下列情況：嚴重低血壓，心衰竭惡化合併急性肺水腫，心因性休克，心搏徐緩症候群，AV 傳導阻斷）。

使用本品治療穩定型心衰竭一般是長期治療。

並且建議不要突然中斷使用，因為會導致短暫心衰竭惡化。如果需要中斷，原則上要逐漸遞減用量，分別每星期減少一半用量。

本品應該在早晨空腹時或與早餐一起服用，以開水配服，將整粒膜衣錠吞服。

腎功能不全

目前並沒有心衰竭合併肝或腎功能不全病人，服用 bisoprolol 的藥物動力學資訊，在這些病人的劑量調整須格外小心。

老年人

無須調整劑量。

兒童

因為目前尚未有人體實驗，不建議使用。

【治療期間注意事項】

一般而言，以本藥品治療，是屬於長期的療法，沒有醫師指示，請勿任意改變服用劑量。並且不要突然中斷使用，原則上要逐漸減少用量。特別是有冠狀動脈疾病的人應特別注意。

【藥理學特性】

藥效學特性

本品是高度β1 —selective-adrenoceptor blocking agent，無內因性交感活性及相關細胞膜穩定活性，它對於在支氣管和血管的平滑肌上的β2 - receptor 只有很小親和力，也少有作用在β2 - receptor 而影響其代謝。因此，本品一般不會有預計影響呼吸道阻力和β2 -間接代謝效果。它的β1 選擇性是超過治療劑量範圍的。

在 CIBISII 臨床試驗中，總共 2647 個病人。83% (n=2202) 是在 NYHAIII 級和 17%(n=445)是在 NYHAIV 級。穩定症狀收縮性心衰竭的病人 (LVEF≤35%)，總死亡率由 17.3 % 降低到 11.8% (相對減少 34 %)。

減少猝死 (3.6% vs 6.3%，相對減少34%)，減少心衰竭而須要住院治療的量 (12% vs 17.6 %，相對減少36%)。最後，有明顯改善在 NYHA 分類的等級。在這初步使用調整劑量的期間，因下列因素所造成的住院率各為：心搏緩慢(0.53%)，低血壓(0.23%)，和急性代償機能減退 (4.97%)。但是它們不會高過於對照組 (0%，0.3% 和6.74%)。在治療期間發生致命的和殘廢中風者，分別是 bisoprolol 組群有 20 位，對照組群有 15 位。Bisoprolol 已使用於高血壓和狹心症的治療。

在急性給與冠狀動脈疾病未合併心衰竭的病人，可減少心跳速率和心臟輸出量和氧消耗量，在慢性治療可使末梢阻力減少。

藥物動力學特性

本品口服治療後吸收及生體可用率約 90 %。血漿蛋白質結合率約 30 %，分佈體積約 3.5 L / kg。總清除率約 15 L / h。其血漿排除半衰期約10 ~ 12 小時，使得每日給藥一次仍能維持 24 小時的藥效。

本品自身體代謝有二個途徑，50% 由肝臟代謝成不活性物，再經由腎臟排除。50% 由腎臟原型排除。因為，肝、腎排除可互相取代，對於肝臟或腎臟功能障礙的病人，不須調整劑量，對於穩定型慢性心衰竭病人伴隨肝臟或腎臟功能障礙的藥物動力學並未作研究。

本品在動力學上是線性，不受年齡影響。

在鬱血性心衰竭病人 (NYHAIII級)，與健康自願者比較，其 Bisoprolol 血中濃度較高和排除半衰期較長。在每日 10 mg 劑量，達穩定狀態後的最高血中濃度為64± 21 ng / mL，排除半衰期約為 17± 5小時。

臨床前安全數據

臨床前數據顯示對人類應沒有特別危險，數據包括：一般藥理安全研究，重複劑量毒性，基因毒性，或致癌毒性。類似其他β - blocker類，Bisoprolol 可導致母體(減少食物攝取及減少體重)和胚胎/胎兒毒性(增加再吸收的發生率，減少胎兒出生時的體重，智能遲滯生理發展)，在高劑量並無致畸胎作用。

【製藥上特性】

不相容性

無資料

【貯存條件】

本品應貯於25℃以下及兒童伸手不及之處。

【包裝】

2 ~ 1,000 錠，塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

衛署藥製字第 G-7850 號
045348

SYNMOSA

健喬信元醫藥生技股份有限公司

圖圖圖 新竹縣湖口鄉光復北路21巷4號

SLT0850A