

肺舒坦定量吸入劑 100/6mcg/dose Foster

本藥須由醫師處方使用
衛署藥輸字第**025092**號

- 商品名稱**

肺舒坦定量吸入劑100/6 mcg/dose。Foster
- 成分**

每次定量給藥劑量（排出閥門者）含有：100 微克 beclomethasone dipropionate，與 6 微克 formoterol fumarate dihydrate；這相當於 84.6 微克 beclomethasone dipropionate 與 5.0 微克 formoterol fumarate dihydrate 的輸送劑量（排出開關者）。

賦形劑的完整成分，請參考章節 6。

- 劑型**

口腔吸入劑。
- 臨床特性**
- 適應症**

氣喘
Foster適用於需規律使用吸入型皮質類固醇與長效 beta 2-致效劑合併治療的氣喘病患。

注意：Foster 不宜作為氣喘的第一線治療。

慢性阻塞性肺病 (COPD)

患有較嚴重之慢性阻塞性肺病(FEV1少於預測值之50%)及有反覆惡化病史，已定期使用長效型支氣管擴張劑，而仍有明顯症狀病患之治療。

- 用法與用量**

Foster 以吸入方式使用。

用量

氣喘

Foster 的成份劑量應該個別化，且應依據病情嚴重程度予以調整；不論是剛開始使用合併藥物治療，或是調整劑量，治療時均應將此納入考慮。倘若混合藥物型吸入劑無法提供個別患者所需的劑量比例，處方開立時，應該使用適當劑量之beta-2-致效劑與、或皮質類固醇之單一藥物吸入劑。

Foster 的 beclomethasone dipropionate，有超細粒徑分佈的特色，藥效超過非超細粒徑分佈的 beclomethasone dipropionate 配方（Foster 的 100 微克超細 beclomethasone dipropionate，藥效相當於 250 微克非超細配方的 beclomethasone dipropionate）；因此，以 Foster 給藥時的 beclomethasone dipropionate 每日總劑量，會低於非超細配方的 beclomethasone dipropionate。

若患者從非超細配方的 beclomethasone dipropionate 轉換成 Foster 時，應將此納入考慮；beclomethasone dipropionate 的新劑量應低於原劑量，而且必須依據個別患者需求予以調整。

有兩種治療方式

- A. 維持療法：規律使用 Foster，並另外於需要時使用其他短效型支氣管擴張劑。
- B. 維持與緩解療法：規律使用 Foster，並於出現氣喘症狀時額外使用。

A. 維持療法：
應建議患者隨身攜帶其他短效型支氣管擴張劑，以供緊急時使用。

成人（18 歲及以上）患者的劑量建議：
一天 2 次，每次吸入 1 或 2 劑。
每日劑量上限為 1 天 4 劑。

B. 維持與緩解療法：
患者應攜帶每日維持劑量所需的 Foster，並於出現氣喘症狀時額外使用 Foster。應建議患者隨身攜帶 Foster 供緊急時使用。
下列患者使用 Foster 維持與緩解療法應特別小心：
- 氣喘未完全獲得控制，且需要緩解用藥
- 過去曾有需要藥物介入治療的氣喘發作。
經常大量於發作時使用 Foster 的患者，必須密切監測與劑量相關的不良反應。

成人（18 歲及以上）患者的劑量建議：
建議維持劑量為一天 2 次，每次吸入 1 劑（早晚各一劑）。

出現氣喘症狀時可額外多吸入 1 劑，幾分鐘後如果症狀仍然持續，應多吸入 1 劑。

每日劑量上限為 1 天 8 劑。

應建議患者，如果每天必須頻繁緊急使用 Foster，則務必就醫接受治療。此時必須重新評估氣喘，考慮調整維持療法。

兒童及青少年（未滿 18 歲）患者的劑量建議：
Foster 使用於未滿 18 歲兒童與青少年患者之安全性與療效尚未確立，目前尚無 Foster 用於未滿 12 歲兒童的資料，僅有少數 12 至 17 歲青少年的相關數據。因此，取得進一步數據前，不建議未滿 18 歲的兒童與青年使用 Foster。

患者應定期接受醫師的重新評估，以便調整 Foster 劑量來維持最佳效果；只有在醫療人員指示下，方能變更使用劑量。使用劑量應調整至能持續有效控制症狀的最低劑量。若以最低建議劑量便能維持症狀的控制，下個階段就可測試單獨使用吸入型皮質類固醇。

提醒患者，即使沒有症狀，仍應按照處方，每天使用 Foster。

慢性阻塞性肺病 (COPD)

成人（18 歲及以上）患者的劑量建議：
一天2次，每次吸入2劑

特殊患者群體：
老年患者不須調整劑量。目前尚無肝腎功能受損患者使用 Foster 的相關數據（請參考章節 5.2）。

藥物給予方法

為確保給藥正確，醫師或其他醫療專業人員，應向患者示範如何正確使用吸入劑。正確使用加壓式定量吸入器，是治療的成功關鍵。提醒患者，仔細閱讀病人使用須知，並依照病人使用須知的說明操作。

初次使用吸入器前，或吸入器未使用達到或超過 14 天，為確保吸入器正常作用，應先噴灑 1 劑藥物至空氣中。

患者從吸入器吸氣時，應儘可能在站立時或坐姿時保持直立的姿勢。

依照以下步驟操作：

1. 從吸入口拆下保護蓋，檢查吸入口是否乾淨，有無灰塵、污垢或其他任何異物。
2. 儘可能慢而深地吐氣。
3. 握住金屬罐，讓罐身朝上，然後嘴唇含住吸入口。切勿咬吸入口。
4. 同時，嘴巴慢而深地吸氣。開始吸氣後，按下吸入器頂端的開關以釋出 1 劑藥物。
5. 儘可能延長吸氣時間，最後從嘴邊移開吸入器、再緩慢吐氣。切勿吐氣至吸入器內。

假如需要再使用 1 劑，請保持吸入器呈垂直狀態約半分鐘，然後重複步驟 2 至 5。

使用後，蓋上保護蓋。

注意：操作步驟 2 至 5 時，切忌速度過快。

吸氣後若有凝霧狀況，不論從吸入器或患者口中出來，均應從步驟 2 開始，重新操作。

手部無力的患者，宜以雙手同時握住吸入器；因此，食指應放在吸入器金屬罐的頂端，兩支拇指則撐住吸入器底部。

每次吸入後，患者應以清水沖洗口腔或漱口、或者刷牙（請參考章節 4.4）。

清潔
提醒患者，仔細閱讀病人使用須知，了解清潔的方法。
進行吸入器的定期清潔時，患者應從吸入口拆下保護蓋，然後以乾布擦拭吸入口的內外；禁止使用清水或其他液體來清潔吸入口。

難以同時按下吸入開關並吸氣的患者，可搭配AeroChamber Plus® 輔助器（spacer）使用。應由醫師、藥師或護理師，指導患者吸入器與輔助器的正確使用和清潔方式，並且定期檢查患者的使用技巧，確定患者可將正確劑量的藥物吸入肺部。患者如使用 AeroChamber Plus® 輔助器，則可由輔助器慢慢深吸氣，無須擔心按壓開關後來不及吸氣。

- 禁忌**

對 beclomethasone dipropionate、formoterol fumarate dihydrate 或任何本品所含賦形劑成分產生過敏反應者(請見章節6)。
- 警語及使用注意事項**

對於罹患下列疾病的患者，使用 Foster 時應特別小心（可能需要採取監測措施）：心律不整，特別是第三級房室傳導阻滯與頻脈心律不整（心跳加速及/或不規律）；原發性主動脈瓣下狹窄；阻塞性肥厚心肌症；嚴重心臟病，特別是急性心肌梗塞、缺血性心臟病、鬱血性心臟衰竭；阻塞性血管疾病，特別是動脈硬化、動脈性高血壓及動脈瘤。

患者若已知或疑似有校正後 QT 間隔延長（QTc 超過 0.44 秒）情形，不論是遺傳或藥物引起，治療時亦應特別小心。單獨使用 formoterol 時，便可能引起 QT 間隔延長的情形。

其他必須謹慎使用 Foster 的患者，包括：甲狀腺毒症、糖尿病、嗜鉻細胞瘤，與未治療的血鉀過低症。

使用 beta 2-致效劑療法，可能引起嚴重的血鉀過低症；建議特別留意嚴重氣喘患者，因為此類作用會因缺氧而增強。併用其他會引起血鉀過低的藥物，可能導致血鉀過低症加重，例如黃嘌呤(Xanthine)衍生物、類固醇與利尿劑（請參考章節 4.5）等藥品。此外，不穩定氣喘病患，可能使用多次支氣管擴張劑救援，亦應多予注意。若有上述各種狀況，建議監測血清鉀濃度。

吸入 formoterol，可能造成血中葡萄糖濃度升高；因此糖尿病患者應密切注意血糖的變化。

若計劃以鹵化麻醉劑進行麻醉，應先確認麻醉開始前至少 12 小時未曾使用 Foster，因為有可能引起心律不整。

如同所有含皮質類固醇的吸入式藥物，FOSTER 應小心使用於罹患活動性或非活動性肺結核、黴菌或病毒呼吸道感染患者。

建議避免突然中斷 FOSTER 治療。

如果患者覺得治療無效，務必先行尋求醫療協助。急救用支氣管擴張劑的使用次數增加，代表潛在病症持續惡化，必須重新評估氣喘治療方式。控制良好的氣喘或慢性阻塞性肺病症狀突然或逐漸惡化，均可能危及性命，患者應接受緊急的醫療評估。此時應考慮有無必要增加皮質類固醇治療，不論是吸入式或口服式的療法；如遇疑似感染，應考慮採取抗生素治療。

患者在病情加剧，或者氣喘明顯或急性惡化時，不應開始使用 Foster；Foster 治療期間，可能出現嚴重的氣喘相關不良事件或病情惡化情形。若開始使用 Foster 後氣喘症狀仍然不受控制或惡化，應要求患者持續接受治療，而且必須尋求醫療協助。

如同其他吸入式療法，給藥後可能會出現反常支氣管痙攣（paradoxical bronchospasm），出現喘氣聲立刻提高與呼吸急促的情形。遇此情形，應立即使用速效型吸入式支氣管擴張劑予以治療；此時應立即停止使用 Foster，並評估患者的狀況，必要時改採其他治療。

Foster 不應作為氣喘的第一線治療。

對於急性氣喘發作的治療，應建議患者隨身攜帶其短效型支氣管擴張劑備用，可使用 Foster（以 Foster 進行維持與緩解療法的患者），或其他短效型支氣管擴張劑（僅以 Foster 作為維持療法的患者）。

提醒患者，即使沒有症狀，仍應按照處方每天使用 Foster。

緩解用的 Foster 應於出現氣喘症狀時使用，但不可作為例行性的預防，例如不可在運動前使用。例行性的預防應考慮使用其他短效型支氣管擴張劑。

一旦氣喘症狀獲得控制，可考慮逐漸降低 Foster 的劑量。逐漸降低治療劑量時，務必定期檢查患者。應使用 Foster 最低有效劑量（請參考章節 4.2）。

所有吸入型皮質類固醇，均可能產生全身性效應，尤其是長期使用高劑量；不過，相較於口服型皮質類固醇，吸入型較不容易出現此種效應。可能出現的全身性效應有：Cushing 氏症候群、類 Cushing 氏症特徵、腎上腺功能抑制、兒童及青少年生長遲緩、骨骼礦物質密度降低、白內障與青光眼。以及很罕見的下列情況：心理或行為的影響，包括情緒動作的活躍(psychomotor hyperactivity)、睡眠障礙、焦慮、憂鬱或攻擊行為(特別在孩童)。

因此，**務必定期檢查患者，並將吸入型皮質類固醇降低至足以有效控制氣喘的最低劑量。**

單次投予的藥物動力學資料中（請參考章節 5.2），搭配 AeroChamber Plus® 輔助器使用 Foster，與使用標準型吸入器相比，發現不會提高 fomoterol 的全身總暴露量，但 beclometasone-17-monopropionate 的全身暴露量降低，由肺部進入全身循環的原態 beclometasone dipropionate 較多；但由於 beclometasone dipropionate 加上活性代謝物的全身暴露量並未改變，因此，搭配 AeroChamber Plus® 輔助器使用 Foster 並不會提高全身性效應的風險。

長期使用高劑量吸入型皮質類固醇來治療患者，可能造成腎上腺功能抑制與急性腎上腺危象（adrenal crisis）。未滿 16 歲兒童服用或吸入超過建議劑量的 beclomethasone dipropionate，風險可能特別高。可能引發急性腎上腺危象的狀況包括：創傷、手術、感染或使用劑量快速降低；表現症狀通常並不明確，可能包含食慾不振、腹痛、體重減輕、疲倦、頭痛、噁心、嘔吐、低血壓、意識不清、血糖過低與癲癇。在承受壓力時或進行常規性手術時，應另外加入全身性皮質類固醇治療。將患者轉換為 Foster 治療時，應特別注意，特別是疑似因為先前的全身性類固醇治療造成腎上腺功能受損時。

患者從口服型皮質類固醇轉換為吸入型之後，可能長時間處於腎上腺功能受損的風險中；過去曾經接受高劑量緊急皮質類固醇治療，或者使用長期或高劑量吸入型皮質類固醇治療的患者，可能也有風險。在可能產生壓力的緊急或選擇性狀況，應謹記腎上腺功能受損的可能性，並考量適當的皮質類固醇治療方式。進行常規治療程序前，應由專科醫師對腎上腺受損程度提供意見。

提醒患者，Foster 含有少量乙醇（每次按下開關約為 7 毫克）；但在正常劑量下，乙醇量可忽略不計，也不會對患者造成任何危險。

提醒患者，每次吸入處方藥物後，請以清水沖洗口腔或漱口、或者刷牙，以降低口咽部念珠菌感染的風險。

- 藥物交互作用與其他形式的交互作用**

藥物動力學交互作用
Beclomethasone dipropionate 可透過醣酶的作用非常快速地進行代謝，不須細胞色素 P450 系統的參與。

藥效交互作用

氣喘患者應避免使用 beta-阻斷劑（包含眼用滴劑）。迫不得已必須使用 beta-阻斷劑，則 formoterol 的作用將減弱或徹底消除。另一方面，併用其他 beta-腎上腺素藥物，可能發生加成作用；因此茶鹼（theophylline）或其他 beta-腎上腺素藥物與 formoterol 併用時，必須特別注意。治療時併用 quinidine、disopyramide、procainamide、phenothiazines、抗組織胺、單氨氧化酶抑制劑與三環抗憂鬱劑，會延長校正後 QT 間隔，並提高心室心律不整的風險。

此外，L-多巴、L-甲狀腺素、催產素與酒精等，會減弱心臟對 beta 2-類交感神經藥物的耐受程度。

治療時併用單氨氧化酶抑制劑，包含具有類似性質的藥物如 furazolidone 及 procarbazine，可能引起高血壓反應。

併用鹵化碳化合物進行麻醉的患者，出現心律不整的風險偏高。

治療時併用黃嘌呤衍生物、類固醇或利尿劑，可能會增強 beta 2-致效劑降低血鉀的作用（請參考章節 4.4）；血鉀過低則可能提高以毛地黃糖苷（digitalis glycoside）治療患者出現心律不整的機率。

Foster 含有少量乙醇，理論上可能會與服用 disulfiram 或 metronidazole 等特別敏感的患者產生交互作用。

- 生育、懷孕與授乳**

推進劑 HFA-134a 在人類懷孕或授乳時的安全性相關經驗或證據，目前仍然付之闕如；然而，研究 HFA-134a 對動物生殖功能及胚胎發育作用的結果顯示，臨床上並沒有相關的副作用。

懷孕

懷孕婦女使用 Foster 的相關臨床數據，目前仍然欠缺。使用 beclomethasone dipropionate 與 formoterol 複方的動物研究證實，接受高度全身性暴露量後，出現生殖毒性的跡象（請參考章節 5.3「臨床前安全資料」）。由於 beta 2-類交感神經藥物具有抑制子宮收縮的作用，因此在分娩之前，均應特別留意。懷孕期間（尤其是懷孕後期）或是分娩過程中，除非沒有其他（更為安全）的替代藥物，否則不建議使用 formoterol。惟有預期效益勝於可能風險時，方能在懷孕期間使用 Foster。

授乳

人類授乳期間使用 Foster 的相關臨床數據，目前仍然欠缺。儘管目前尚無任何動物實驗的數據，但可合理假設，beclomethasone dipropionate 會像其他皮質類固醇分泌至乳汁內。

雖然不確定 formoterol 是否進入人類乳汁，但在授乳動物乳汁中可測得該成分。惟有預期效益勝於可能風險時，親自授乳婦女方能考慮使用 Foster。

- 對駕駛與操作機器能力的影響**

Foster 不太可能影響駕駛及操作機器的能力。

- 副作用**

因為 Foster 含有 beclomethasone dipropionate 與 formoterol fumarate dihydrate，因此預期會出現這兩種成分分別引起的不良反應類型與嚴重程度。同時使用這兩種成分後，並未出現其他不良事件。將 beclomethasone dipropionate 及 formoterol 以固定比例混合（Foster），或分別作為單一藥物使用時，曾經發生的副作用如下表，依照器官系統分類列出。發生頻率的定義為：非常常見（≥1/10）、常見（≥1/100 且 <1/10）、不常見（≥1/1,000 且 <1/100）、罕見（≥1/10,000 且 <1/1,000），以及非常罕見（≤1/10,000）。常見與不常見的藥物不良反應，均自氣喘及慢性阻塞性肺病患者之臨床試驗蒐集而來。

器官系統分類	不良反應	發生頻率
感染	咽炎、口腔念珠菌感染	常見
	流行性感冒、口腔黴菌感染、咽部與食道念珠菌感染、陰道念珠菌感染、胃腸炎、鼻竇炎、鼻炎、肺炎*	不常見
	血液與淋巴系統疾病	顆粒性白血球過少症
	血小板過少症	非常罕見

免疫系統疾病	過敏性皮膚炎	不常見
	過敏反應，包括紅斑，或是唇、臉、眼與咽部的水腫	非常罕見
內分泌疾病	腎上腺功能抑制	非常罕見
代謝與營養失調	血鉀過低、血糖過高	不常見

精神疾病	坐立不安	不常見
	情緒動作的活躍(psychomotor hyperactivity)、睡眠障礙、焦慮、憂鬱、攻擊行為、行為改變(特別在孩童)	不明
神經系統疾病	頭痛	常見
	顫抖、頭暈	不常見
眼部疾病	青光眼、白內障	非常罕見
耳與內耳的疾病	耳咽管炎	不常見
心臟疾病	心悸、心電圖校正後 QT 間隔延長、心電圖波形改變、心跳過快、頻脈心律不整、心房纖維顫動*	不常見
	心室期外收縮、心絞痛	罕見
血管疾病	充血、發紅	不常見
呼吸道、胸腔與縱膈的疾病	發音困難	常見
	咳嗽、有痰性咳嗽、喉嚨刺激、氣喘危象	不常見
	反常支氣管痙攣	罕見
	呼吸困難、氣喘惡化	非常罕見
胃腸疾病	腹瀉、口乾、消化不良、吞嚥困難、嘴唇有燒灼感、噁心、味覺障礙	不常見
皮膚與皮下組織的疾病	搔癢、發疹、多汗、蕁麻疹	不常見
	血管神經性水腫	罕見
肌肉骨骼、結締組織與骨骼的疾病	肌肉痙攣、肌肉疼痛	不常見
	兒童與青少年生長遲緩	非常罕見
腎臟與泌尿道的疾病	腎臟炎	罕見
全身性異常與給藥部位的症狀	週邊水腫	非常罕見
檢驗數據	C反應蛋白升高、血小板數目增加、游離脂肪酸升高、血中胰島素升高、血中酮體升高、血中腎上腺皮質醇下降*	不常見
	血壓升高、血壓降低	罕見
	骨密度降低	非常罕見

*在**Foster**的樞紐性臨床試驗中，曾有一位慢性阻塞性肺病病患發生非重度肺炎，被判定為與藥物相關。使用**Foster**治療慢性阻塞性肺病所觀察到的其他不良反應還有：血中腎上腺皮質醇下降及心房纖維顫動。

如同其他吸入式療法，給藥後可能出現反常支氣管痙攣（請參考章節**4.4**「警語及使用注意事項」）。

已觀察到的各種不良反應中，通常與 **formoterol** 有關者為：

血鉀過低症、頭痛、顫抖、心悸、咳嗽、肌肉痙攣，以及校正後 **QT** 間隔延長。

通常與使用 **beclomethasone dipropionate** 有關的不良反應有：

口腔黴菌感染、口腔念珠菌感染、發音困難、喉嚨刺激。發音困難與念珠菌感染，可在使用產品後以清水漱口或沖洗口腔、或者刷牙來減輕症狀。出現症狀的念珠菌感染，可用局部抗黴菌藥物治療，同時仍持續進行**Foster**治療。

吸入型皮質類固醇（例如 **beclomethasone dipropionate**）的全身性效應，特別可能出現於長期使用高劑量的狀況；此等效應可能包含腎上腺功能抑制、骨韌礦物質密度降低、兒童及青少年生長遲緩、白內障與青光眼（請參考章節**4.4**）。此外，還可能會出現過敏反應，像是發疹、蕁麻疹、搔癢、紅斑，以及眼、臉、唇與喉嚨的水腫。

疑似不良反應之報告

藥品核准上市後通報疑似不良反應是重要的，有助於持續監測藥品之利益/風險的平衡。醫療專業人員應被要求回報任何疑似不良反應至全國不良反應通報系統。

4.9 藥物過量

先前已經研究過氣喘患者吸入 Foster 劑量累積達到 12 劑（總計為 1200 微克 beclomethasone dipropionate，72 微克 formoterol）的影響；累積的治療藥物，並未對生命跡象造成異常作用，也未發現嚴重或重度的不良事件。過量的 formoterol 可能引起 beta 2-腎上腺素致效劑的典型作用：噁心、嘔吐、頭痛、顫抖、嗜睡、心悸、心跳過快、心室心律不整、校正後 QT 間隔延長、代謝性酸中毒、血鉀過低、血糖過高。

如果發生 formoterol 過量，應採取支持性治療與症狀治療；病情嚴重者，應住院治療。可考慮使用具心臟選擇性的 beta-腎上腺素阻斷劑治療，但必須非常謹慎使用 beta-腎上腺素阻斷劑，可能引發支氣管痙攣。此外還應監測血清鉀濃度。

快速吸入超出建議劑量的 beclomethasone dipropionate，可能暫時抑制腎上腺功能。這種情形並不需要緊急處置；因為透過血漿可體松（cortisol）的測定，已確認腎上腺功能會在數天內復原。此類患者，應持續使用足以控制氣喘的劑量進行治療。

吸入式 beclomethasone dipropionate 的慢性藥物過量：可能會有腎上腺功能抑制的風險（請參考章節 4.4）；因此需要監測腎上腺儲量。此類患者，應持續使用足以控制氣喘的劑量進行治療。

5 藥理學特性

5.1 藥效學特性

治療用藥分類：腎上腺素藥物，暨其他氣管阻塞性疾病藥物。

ATC-code : **R03 AK07**

作用機轉與藥效影響

Foster 含有 beclomethasone dipropionate 與 formoterol，這兩種成分各有不同的作用模式。與其他吸入型皮質類固醇與 beta 2-致效劑相似之處為，其在減輕氣喘惡化程度方面具有加成作用。

Beclomethasone dipropionate

以吸入方式投予beclomethasone dipropionate建議劑量時，在肺內具有糖皮質素的抗發炎作用，能減輕氣喘的症狀與惡化程度，副作用少於全身性投予皮質類固醇。

Formoterol

Formoterol 是一種選擇性的 beta 2-腎上腺素致效劑，對氣管發生可逆性阻塞的患者，能產生支氣管平滑肌鬆弛作用。支氣管擴張效應在吸入後 1 至 3 分鐘內迅速出現，而且單次給藥後能維持 12 小時。

氣喘

Foster 維持療法的臨床療效

在成人臨床試驗中，合併使用 formoterol 與 beclomethasone dipropionate 改善了氣喘症狀及肺部功能，並減輕惡化程度。

在一項為期 24 週的研究中，Foster 對肺功能的作用至少等於beclomethasone dipropionate 與 formoterol 個別藥物自由組合，而且超過單獨使用 beclomethasone dipropionate。

Foster 維持與緩解療法的臨床療效

為期 48 週的平行分組臨床試驗，對象為氣喘未獲控制的中至重度成年患者，共納入 1701 位受試者，比較以 Foster 作為維持（一天 2 次，每次1 劑）與緩解療法（上限一天8 劑），以及以Foster 作為維持療法（一天 2 次，每次1 劑）並於需要時使用 salbutamol。結果顯示，相較於以 Foster 作為維持療法並於需要時使用 salbutamol，Foster 作為維持與緩解療法可顯著延緩嚴重發作(*)的時間，（意向治療 (ITT) 族群與依試驗計畫 (PP)族群之 p 值均小於 0.001）。相較於 salbutamol 組，維持與緩解療法的每人每年嚴重氣喘發作率也顯著降低，分別為 0.2239 次與 0.1476 次（統計顯著降低，p<0.001）。Foster 維持與緩解療法組的氣喘控制達到臨床有意義的改善。每日吸入緩解藥物的平均次數，以及使用緩解藥物的患者比例方面，兩組的降幅相近。

註*：嚴重發作之定義為氣喘惡化，導致住院或前往急診接受治療，或是必須使用全身性類固醇超過 3 天

另一項針對氣喘患者的臨床試驗，以 metacholine誘發支氣管收縮，發現單劑 FOSTER 100/6微克可提供快速的支氣管擴張效果，並能快速緩解呼吸困難的症狀，作用與 salbutamol 每劑 200 微克相近，惟Foster未達顯著不劣於Salbutamol。

慢性阻塞性肺病 (COPD)

以兩個為期48週的臨床試驗，去評估患有重度慢性阻塞性肺病病患(30% <FEV1%<50%)之肺功能及惡化發作率(判定依據為口服類固醇使用療程和/或抗生素使用療程和/或住院次數)。一個試驗為盲性三組隨機平行試驗，受試者隨機分配至Foster組、formorterol組或固定劑量組合的budesonide/formoterol組。試驗人數共718人，在試驗結束時(48週)，針對給藥前的FEV1，Foster與formoterol相比，達統計上顯著增加(Foster與formoterol的校正平

均差為51毫升)；另在相同參數比較下，Foster亦不劣於固定劑量組合的budesonide/formoterol。每位病患每年平均惡化發作率，三組相似，約為0.4。另一個試驗為盲性兩組隨機平行試驗，受試者隨機分配至Foster組或formoterol組(此為定量噴霧吸入劑之formoterol，國內未上市，故此試驗視為支持性資料)，試驗人數共1199人。在治療12週後，針對給藥前的FEV1，Foster與formoterol相比，達統計上顯著增加(Foster與formoterol的校正平均差為69毫升)；針對每位病患每年平均惡化發作率，Foster與formoterol相比，達統計上顯著減少(校正後的平均惡化發作率Foster組為0.8，formoterol組為1.12，校正後的比值為0.72)。

5.2 藥物動力學特性

在一項藥物動力學研究中，健康受試者分別給予 Foster（每劑100/6 微克，共4劑）、或 beclomethasone dipropionate CFC（每劑250 微克，共4劑）加上 Formoterol HFA（每劑6 微克，共4劑）的單次給藥治療，在 Foster 組之 beclomethasone dipropionate 主要活性代謝產物（beclomethasone-17-monopropionate）的曲線下面積與其最高血漿濃度，比併用兩個單方組之 beclomethasone dipropionate CFC 分別低了 35% 與 19%；相較之下，Foster組的吸收速率比併用兩個單方組之非超細配方的 beclomethasone dipropionate CFC 快（0.5 與 2h）。

對 formoterol 來說，給予Foster或併用兩個單方藥物後所得的最高血漿濃度相近；而使用 Foster 後的全身性暴露量，略高於同時併用兩個單方。

目前並無證據證明 beclomethasone dipropionate 與 formoterol 間具有藥物動力學或藥效（全身性）方面的交互作用。

以健康自願受試者進行的研究發現，相較於標準吸入器，使用 AeroChamber Plus® 輔助器會增加 beclometa sone dipropionate 活性代謝物 beclometasone 17-monopropionate 與 formoterol 進入肺部的程度，分別提高 41% 與45%。就全身暴露量而言，Formoterol並未改變，beclometasone 17-monopropionate 減少 10%，原態 beclometasone dipropionate 增加。

在一項以慢性阻塞性肺病穩定期病患、健康自願受試者及氣喘病患進行研究的肺沉積試驗中，證明肺部沉積的標稱劑量在慢性阻塞性肺病病患平均為33%、在健康受試者平均為34%、在氣喘病患平均為31%。在吸入藥品24小時後，beclometasone 17-monopropionate及formoterol在三組中的曝藥量是相當的。慢性阻塞性肺病病患其beclometasone dipropionate的總曝藥量高於氣喘病患及健康受試者。

Beclomethasone dipropionate

Beclomethasone dipropionate 是一種前驅藥物，對糖皮質素受器具有微弱的結合親和力，經酯酶作用水解形成活性代謝產物 beclomethasone-17-monopropionate；該代謝產物具有比前驅藥物 beclomethasone dipropionate 藥效更強的局部抗發炎作用。

吸收、分佈與生體轉化

吸入的 beclomethasone dipropionate 快速經由肺部吸收，吸收前受到存在於大部分組織的酯酶作用，大量轉化為其活性代謝產物 beclomethasone-17-monopropionate。Beclomethasone-17-monopropionate 的全身性利用率，來自於肺部（36%），以及從胃腸道吸收的吞服量；不過，吞入 beclomethasone dipropionate 的生體可用率可忽略不計。進入血液循環前轉化為 beclomethasone-17-monopropionate 的部分，佔活性代謝產物的 41%。

隨著吸入劑量提高，全身性暴露量也呈現接近線性的增加。

吸入藥物後，beclomethasone dipropionate 原型與 beclomethasone-17-monopropionate 的絕對生體可用率，分別約為 2% 與 62%。

靜脈給藥後 beclomethasone dipropionate 及其活性代謝產物的分佈排除特性為具有高的血漿清除率（分別為150 及 120L/h），而且在穩定狀態下 beclomethasone dipropionate 的分佈體積較小（20L），其活性代謝產物的組織分佈體積較大（424L）。

與血漿蛋白結合的比率略高。

排除

糞便排泄為清除 beclomethasone dipropionate 的主要途徑，大部份呈極性代謝物的形式；beclomethasone dipropionate 與其代謝產物的腎臟排泄量，得忽略不計。Beclomethasone dipropionate 及 beclomethasone-17-monopropionate 的末相排除半衰期（terminal elimination half-lives），分別為 0.5 h 與 2.7 h。

特殊群體

由於 beclomethasone dipropionate 會藉由存在於腸液、血清、肺與肝臟的酯酶進行非常快速的代謝，產生極性較高的產物 beclomethasone-21-monopropionate、beclomethasone-17-monopropionate 與 beclomethasone，因此並不預期肝功能受損會改變 beclomethasone dipropionate 的藥物動力學與安全特性。

目前尚未就腎功能受損患者體內的 beclomethasone dipropionate 藥物動力學特性進行任何研究。由於並未追蹤尿液中的 beclomethasone dipropionate 或其代謝產物，因此無法推測腎功能受損患者全身性暴露量的升高程度。

Formoterol

吸收、分佈

Formoterol 吸入後，可同時從肺部與胃腸道吸收。利用定量吸入器（MDI）給藥後，吸入劑量被吞下的部分介於 60% 與 90% 之間，吞下部分至少有 65% 由胃腸道吸收；原型藥物的最高血漿濃度，出現於口服後的 0.5 至 1 小時內。血漿中 formoterol 與蛋白質結合的比率為 61-64%，其中 34% 與白蛋白結合。治療劑量所達到的濃度範圍，並不會出現結合的飽和狀態。口服的排除半衰期為 2-3 個小時。吸入 12 至 96 微克 formoterol fumarate 後，formoterol 的吸收曲線呈線性。

生物轉化

Formoterol 的代謝路徑眾多，最重要的是在苯酚基（phenolic hydroxyl group）直接形成共軛結合；葡萄糖醛酸結合物不具活性。次要路徑是在 O-去甲基反應後，與酚 2'-羥基（phenolic 2'-hydroxyl group）形成共軛結合。細胞色素 P450 的同功異構酶 CYP2D6、CYP2C19 與 CYP2C9，參與了 formoterol 的 O-去甲基反應。肝臟似為最主要的代謝部位，Formoterol 在治療濃度下，不會抑制 CYP450 酵素的作用。

排除

從乾粉吸入器單次吸入後，formoterol 的尿液累積排泄量，在 12 – 96 微克的劑量範圍間呈線性增加。平均來說，formoterol 的原型與總排泄量，分別為投入劑量的 8% 與 25%。依據 12 位健康受試者吸入單一劑量 120 微克後所測得的血漿濃度，算出平均末相排除半衰期為 10 個小時。(R,R)- 及 (S,S)- 鏡像異構物，分別約佔尿液中原型藥物的 40% 與 60%；這兩種鏡像異構物的相對比例，在研究的劑量範圍間保持不變，沒有證據顯示反覆給藥將令某種鏡像異構物的相對累積比例超過另一種。

健康受試者口服藥物後（40 至 80 微克），尿液的原型藥物約為投予劑量的 6% 至 10%，葡萄糖醛酸結合物則達 8%。口服 formoterol 時，總計 67% 的劑量經尿液排泄（主要以代謝產物形式），剩餘部份經糞便排泄；formoterol 的腎臟清除率為 150 ml/min。

特殊群體

肝/腎功能受損：目前尚無肝腎功能受損患者體內的 formoterol 藥物動力學研究。然而，formoterol主要是經由肝臟排除，因此可預期嚴重肝硬化病人之formoterol曝藥量會增加。

5.3 臨床前安全資料

Beclomethasone dipropionate 與 formoterol 在動物實驗中所觀察到的毒性，不論為複方或個別單獨使用，主要是過強藥理作用造成的。這些毒性與 beclomethasone dipropionate 的免疫抑制作用，以及主要表現於犬類的 formoterol 已知心血管效應有關。給予複方劑型時，既未發現毒性增加，也未觀察到預期以外的結果。

鼠類生殖試驗顯示有劑量依存效應。複方的作用與雌性生育能力降低和胚胎胎兒毒性等有關。給予懷孕動物高劑量的皮質類固醇，已知會造成胎兒發育異常，例如顎裂與子宮內生長遲緩；所以使用 beclomethasone dipropionate/formoterol 複方所觀察到的效應，可能必須歸因於 beclomethasone dipropionate。這類效應只出現於活性代謝產物 beclomethasone-17-monopropionate 的全身性暴露量偏高時（患者體內預期血漿濃度的 200 倍）。此外，動物研究還發現有增加懷孕與分娩的時間之情形，這歸因於 beta 2-類交感神經藥物子宮收縮抑制作用。該種效應是在母體血漿的 formoterol 濃度低於 Foster 治療患者體內的預期濃度時所發現。

以 beclomethasone dipropionate / formoterol 複方進行的基因毒性研究，並未顯示任何引起突變的可能。目前尚無任何以目前複方所進行的致癌性研究；然而，個別成份的動物實驗數據，並未暗示其對人類造成致癌風險。

關於不含氟氯碳（CFC）成分推進劑 HFA-134a 的臨床前研究顯示，該成分對人類沒有特別的危害；此係依據安全性藥理學、重覆給藥毒性、基因毒性、潛在致癌性與生殖毒性等傳統研究所得結果。

- 賦形劑**

Norflurane (HFA-134a), Ethanol anhydrous, Hydrochloric acid
- 保存期限**

20 個月 (保存期限標示於瓶身與外盒。)
- 藥品存放特別注意事項**

發藥前：請儲存於冰箱 (2-8°C)（最長可存放 15 個月）。

發藥後：請勿儲存於 25°C 以上環境（最長可存放 5 個月）。

金屬罐內含高壓液體，請勿暴露於溫度高於 50°C 的環境，亦不得在金屬罐上打洞。

製造廠：Chiesi Farmaceutici S.p.A.

廠 址：Via S. Leonardo 96, 43100 Parma, Italy

藥 商：友華生技醫藥股份有限公司

地 址：台北市復興南路一段368號7樓

電 話：02-2755-4881