

肺舒坦耐舒樂 乾粉吸入劑 100/6 mcg/dose Foster NEXThaler

本藥須由醫師處方使用

衛部藥輸字第 026816 號

1. 藥品名稱

肺舒坦耐舒樂乾粉吸入劑 100/6 mcg/dose

2. 成分及含量

每次定量給予 10 毫克乾粉吸入劑時，內含：

100 微克 beclometasone dipropionate anhydrous 與 6 微克 formoterol fumarate dihydrate。
這相當於 81.9 微克 beclometasone dipropionate anhydrous 與 5.0 微克 formoterol fumarate dihydrate 的輸送劑量。

作用已知的賦形劑：

每次吸入劑量含有 9.9 毫克單水乳糖(Lactose monohydrate)。

完整賦形劑清單，請參見第 6.1 節。

3. 劑型

乾粉吸入劑。

此多劑量吸入器內含白色或接近白色之藥粉。

4. 臨床特性

4.1 適應症

氣喘

Foster NEXThaler 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 NEXThaler 不宜作為氣喘的第一線治療。在以 Foster NEXThaler 乾粉吸入劑治療急性氣喘發作的用途上，目前尚無相關臨床資料。

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。

4.2 用法與用量

氣喘

Foster NEXThaler 應以吸入方式使用。

Foster NEXThaler 的劑量應個別化，且應依據病情嚴重度予以調整；不論是剛開始以合併藥物治療時，或是調整劑量時，均應將此納入考量。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-致效劑和/或皮質類固醇之單一藥物吸入劑。

由於Foster NEXThaler具有超細粒徑分布的特色，因此病患從非超細粒徑分布特色的製劑轉換使用Foster NEXThaler乾粉吸入劑時，必須調整劑量。病患從先前的療法換用本品時，應考量到使用Foster NEXThaler時，其beclometasone dipropionate的每日建議劑量乃低於目前非超細製劑其 beclometasone dipropionate的每日建議劑量，且應根據個別病患的需求調整。不過，病患若從 Foster 定量吸入劑換用Foster NEXThaler乾粉吸入劑，則無需調整劑量。

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。

兒童及青少年 (未滿 18 歲) 患者的劑量建議：

Foster NEXThaler 使用於未滿 18 歲兒童及青少年的安全性與療效目前尚未確立。目前尚無使用於 11 歲或以下兒童之相關數據。現有 12 - 17 歲青少年的數據已歸納於第 4.8 和 5.1 節，但仍無法確立建議劑量。

患者應定期接受醫師的重新評估，以便維持最佳的 Foster NEXThaler 劑量，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。若以最低建議劑量即可維持症狀的控制，則下個階段可測試單獨使用吸入型皮質類固醇。應提醒病患，即使沒有症狀，仍應每天使用 Foster NEXThaler。

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

特殊病患族群

老年患者無需調整劑量。

目前尚無肝腎功能不全患者使用 Foster NEXThaler 的相關數據（參見第 5.2 節）。

用藥方式

NEXThaler 是一種以呼吸操控的吸入器。研究顯示中度和重度氣喘患者及慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者能夠產生足量的吸入氣流，藉此驅使 NEXThaler 釋出藥劑（參見第 5.1 節）。在此病患族群使用吸入器所能達成之吸入氣流的大小範圍內，氣流量並不影響 Foster NEXThaler 藉由 NEXThaler 之輸送。

正確使用 NEXThaler 吸入器是治療的成功關鍵。應提醒患者仔細閱讀病患使用須知，並遵循病患使用須知的說明操作。為了方便處方醫師，該等說明已載於第 6.6 節。

患者從吸入器吸氣時，應盡可能在站立時或坐姿時保持直立的姿勢。

使用 NEXThaler 時，只有當保護蓋完全打開時方可送出藥物供患者吸入。依序開啟保護蓋、吸入藥物、再蓋上保護蓋的動作可驅動劑量計數器之機制。應指示患者於任何情況下均應完全蓋緊保護蓋。如果患者並未經由吸入器吸入藥物，則蓋上保護蓋時，外殼上窗口所顯示的劑量數不會減少。

應指示病患必要時才能打開吸入器的保護蓋。如果病患已打開吸入器但未吸入藥劑，並蓋上保護蓋，則藥劑會退回吸入器內的藥粉儲存槽，故下一劑藥物仍可安全地吸入。

當病患使用吸入器時，以迅速、深吸氣的方式吸入藥物時，可達到最佳的肺部輸送。建議患者屏氣 5-10 秒（或病患感到舒適的最長時間）之後再吐氣。

患者務必知悉，由於可能影響吸入器的性能，因此無論是吸入藥物之前或之後，都必須避免對 NEXThaler 吐氣。

每次吸入後，患者應以清水沖洗口腔或漱口、或者刷牙（參見第 4.4 節）。

4.3 禁忌

對 beclometasone dipropionate、formoterol fumarate dihydrate 或第 6.1 節所列任一項賦形劑過敏。

4.4 特殊警語及使用注意事項

欲停止治療時，建議應逐步調降劑量，不可突然中斷治療。

氣喘的處置一般應遵循階梯式的療程，且應以臨床觀察和肺功能測試監測病患的反應。

如果患者覺得治療無效，務必尋求醫療協助。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。控制良好的氣喘症狀突然或逐漸惡化，均可能危及性命，故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；如懷疑受到感染，應考慮採取抗生素治療。

患者在病情加劇，或者氣喘明顯或急性惡化時，不應開始使用 Foster NEXThaler；Foster NEXThaler 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 NEXThaler 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，使用本品也可能發生反常支氣管痙攣（paradoxical bronchospasm），亦即給藥後立即出現喘鳴、咳嗽和呼吸急促症狀加劇的現象。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 NEXThaler 並評估患者的狀況，必要時改採其他治療。

Foster NEXThaler 不應作為氣喘的第一線治療。

為了治療可能發生的急性氣喘發作，應建議患者隨身攜帶其短效型支氣管擴張劑備用。

應提醒患者即使沒有症狀，仍應按照處方每天使用 Foster NEXThaler。

一旦氣喘症狀獲得控制，可考慮逐漸降低 Foster NEXThaler 的劑量。逐漸降低治療劑量時，務必定期檢視患者的狀況。應使用 Foster NEXThaler 最低有效劑量（參見第 4.2 節）。

慢性阻塞性肺病(COPD)患者之肺炎風險

在接受吸入性皮質類固醇治療的 COPD 患者中，觀察到肺炎發生率有增加的現象，其中包括需要住院治療之肺炎。有證據顯示，當類固醇劑量增加，肺炎的風險亦隨之增加，但此現象尚未在所有研究中得到確切的結論。

沒有確鑿的臨床證據顯示不同的吸入性皮質類固醇造成肺炎的風險程度上有差異。

醫師應該對慢性阻塞性肺病患者發生肺炎的可能性保持警惕，因為肺炎感染的臨床特徵與慢性阻塞性肺病惡化的症狀有重疊。

慢性阻塞性肺病患者肺炎的危險因子包括目前仍吸菸者、年長者、身高體重指數（BMI）過低者和重度慢性阻塞性肺病患者。

吸入型皮質類固醇可能產生全身性效應，尤其是長期使用高劑量時；但相較於口服型皮質類固醇，吸入型遠較不易出現此種效應。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、骨密度降低、白內障、青光眼；少數情況下可能會出現一系列心理或行為上的效應，包括精神運動性過動、睡眠障礙、焦慮、憂鬱或攻擊行為（尤其在兒童）。因此，務必將吸入型皮質類固醇的劑量調至足以持續有效控制氣喘的最低劑量。

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 歲兒童和青少年吸入超過建議劑量的 beclometasone 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、低血糖與癲癇發作。在承受壓力時或進行常規性手術時，應考慮另外加入全身性皮質類固醇治療。

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；過去曾需要接受高劑量緊急皮質類固醇治療，或者曾接受長期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，應謹記殘存腎上腺功能受損的可能性，並考慮使用適當的皮質類固醇療法。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。

Foster NEXThaler 應小心使用於罹患活動性或非活動性肺結核、真菌或病毒呼吸道感染的患者。

對於罹患下列疾病的患者，使用 Foster NEXThaler 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）、原發性主動脈瓣下狹窄、阻塞性肥厚心肌症、缺血性心臟病、重度心衰竭、重度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，不論是先天性或藥物引起，治療時亦應特別小心。Formoterol 本身即可能導致 QTc 間隔延長。

其他必須謹慎使用 Foster NEXThaler 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；提醒要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 (參見第 4.5 節)。此外，不穩定型氣喘患者可能使用多種支氣管擴張劑急救，亦應多予注意。若有上述各種狀況，建議監測血鉀濃度。

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 NEXThaler，因為有可能引起心律不整。

應建議患者每次吸入處方劑量後，以清水清洗口腔或漱口、或者刷牙，以降低口咽部真菌感染和發聲困難的風險。

乳糖含有少量的乳蛋白，而後者可能引起過敏反應。

4.5 藥物交互作用及其他形式的交互作用

藥物動力學交互作用

Beclometasone dipropionate 可透過酯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。

藥效學交互作用

氣喘患者應避免使用 beta-阻斷劑 (包含眼用滴劑)。如迫不得已必須使用 beta-阻斷劑，則 formoterol 的作用將減弱或徹底消除。

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 同時開立時，必須特別注意。

治療時併用 quinidine、disopyramide、procainamide、phenothiazine 類藥物、特定抗組織胺 (如 terfenadine)、單氨氧化酶抑制劑 (monoamine oxidase inhibitors) 與三環抗憂鬱劑 (tricyclic antidepressants)，會延長 QTc 間隔，並提高心室心律不整的風險。

此外，L-多巴 (L-dopa)、L-甲狀腺素 (L-thyroxine)、催產素 (oxytocin) 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。

併用鹵化碳氫化物 (halogenated hydrocarbons) 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 (xanthine derivatives)、類固醇或利尿劑，可能會增強 beta 2-致效劑降低血鉀的作用 (參見第 4.4 節)；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。

4.6 生殖能力、懷孕與授乳

生殖能力

目前尚無人類的數據。在大鼠的動物研究中，複方製劑內含有高劑量的 beclometasone dipropionate 時，會伴隨雌鼠生殖能力的下降與胚胎毒性 (參見第 5.3 節)。

懷孕

懷孕婦女使用 Foster NEXThaler 的相關臨床數據，目前仍然欠缺。使用 beclometasone dipropionate 與 formoterol 複方的動物研究證實，接受高度全身性暴露量後，會有對生殖能力和胎兒出現毒性的證據（參見第 5.3 節）。以高劑量皮質類固醇使用於懷孕動物，目前已知可引起胎兒發育異常，包括顎裂及子宮內生長遲緩。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）已有充分使用經驗的替代藥物，否則不建議使用 formoterol。惟有預期效益勝於潛在風險時，方能考慮在懷孕期間使用 Foster NEXThaler。

授乳

人類授乳期間使用 Foster NEXThaler 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，beclometasone 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。

惟有預期效益勝於潛在風險時，親自授乳婦女方能考慮使用 Foster NEXThaler。務必於考量哺乳對孩童的益處和治療對婦女的益處後，決定是否停止授乳或停用/不使用 Foster NEXThaler 的治療。

4.7 對駕駛與操作機器能力的影響

Foster NEXThaler 不會或幾乎不會影響駕駛及操作機器的能力。

4.8 副作用

最常見的不良反應為顫抖。在一項為期 12 週的 Foster NEXThaler 臨床試驗中，顫抖僅見於劑量最高的療程（每天兩次、每次吸入 2 口）、最常出現於治療初期，且嚴重度屬輕度。沒有病患因顫抖而退出試驗。

於氣喘患者中的臨床試驗經驗

Foster NEXThaler 的安全性曾於活性藥物對照和安慰劑對照試驗中進行評估；於該等試驗中共有 719 名年齡為 12 歲（含）以上、嚴重度不等的氣喘患者接受 Foster NEXThaler 的治療。下表中的不良反應發生率乃指涉 12 歲（含）以上的氣喘患者，而資料來源為兩項樞紐臨床試驗（以建議劑量使用 Foster NEXThaler 8-12 週）之安全性數據。在 Foster NEXThaler 的臨床試驗中並未觀察到發生精神疾病的案例，但仍納於表中，代表吸入型皮質類固醇的潛在同類效應。

將 beclometasone dipropionate 及 formoterol 以固定比例混合（Foster NEXThaler）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（ $\geq 1/10$ ）、常見（ $\geq 1/100$ 且 $<1/10$ ）、不常見（ $\geq 1/1,000$ 且 $<1/100$ ）、罕見（ $\geq 1/10,000$ 且 $<1/1,000$ ）、非常罕見（ $<1/10,000$ ），以及不明（無法由現有數據估計）。

器官系統分類	不良反應	發生頻率
感染與寄生	鼻咽炎	不常見
	口腔念珠菌感染	不常見

	肺炎(於慢性阻塞性肺病患者)	常見
代謝與營養疾病	高三酸甘油酯血症	不常見
精神疾病	精神運動性過動、睡眠障礙、焦慮、憂鬱、攻擊行為、行為變化(主要發生於兒童)	不明
神經系統疾病	顫抖	常見
	頭痛	不常見
心臟疾病	心搏過速	不常見
	竇性心搏過緩	不常見
	心絞痛	不常見
	心肌缺血	不常見
呼吸道、胸腔與縱隔的疾病	喉嚨刺激、氣喘發作	不常見
	呼吸困難	不常見
	口咽疼痛	不常見
	發聲困難	不常見
	咳嗽	不常見
胃腸疾病	噁心	不常見
全身性異常與給藥部位狀況	疲累	不常見
	易怒	不常見
檢查結果異常	心電圖 QT 間隔延長	不常見
	尿中游離皮質醇減少	不常見

	血中皮質醇減少	不常見
	血鉀增加	不常見
	血糖增加	不常見
	心電圖 R 波進展不佳	不常見

已觀察到的各種不良反應中，通常與 formoterol 有關者為：顫抖、頭痛、心搏過速、竇性心搏過緩、心絞痛、心肌缺血、QT 間隔延長。

已觀察到的各種不良反應中，通常與 beclometasone dipropionate 有關者為：鼻咽炎、口腔念珠菌感染、發聲困難、喉嚨刺激、易怒、尿中游離皮質醇減少、血中皮質醇減少、血糖增加。

在 Foster NEXThaler 的臨床使用經驗中未曾觀察到、但以吸入途徑施用 beclometasone dipropionate 時常發生的其他不良反應為：其他口腔真菌感染及肺炎。以吸入型皮質類固醇治療期間，偶爾會通報出味覺異常的案例。

關於如何防範口腔真菌感染、口腔念珠菌感染和發聲困難，請參見第 4.4 節。

吸入型皮質類固醇（例如 beclometasone 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 Cushing 氏症候群、類 Cushing 氏症特徵、腎上腺功能抑制、骨密度降低、兒童及青少年生長遲緩、白內障與青光眼（參見第 4.4 節）。

在以治療劑量施用 Foster NEXThaler 的臨床經驗中未曾觀察到、但施用 formoterol 等 beta 2-致效劑時常發生的其他不良反應為：心悸、心房顫動、心室期外收縮、頻脈心律不整、可能相當嚴重的血鉀過低以及血壓上升/下降。以吸入型 formoterol 治療期間，偶爾會通報出失眠、頭暈、坐立不安和焦慮的案例。Formoterol 也可能誘發肌肉痙攣、肌肉疼痛。

過去曾通報發生過敏反應的案例，包括皮疹、蕁麻疹、搔癢、紅斑，以及眼、臉、唇與喉嚨的水腫（血管性水腫）。

如同其他吸入式療法，使用本品也可能發生反常支氣管痙攣（paradoxical bronchospasm），亦即給藥後立即出現喘鳴、咳嗽和呼吸急促症狀加劇的現象（亦請參見第 4.4 節）。

兒童族群

目前尚無 Foster NEXThaler 使用於 11 歲或以下兒童的相關安全性資訊，使用於 12 - 17 歲青少年時則只有有限的相關資訊。在一項為期 12 週、於成人和青少年進行的隨機臨床試驗中，有 162 名 12 - 17 歲的中至重度氣喘青少年患者接受 Foster NEXThaler 或相對應之定量吸入劑的治療（每天兩次，每次吸入 1 或 2 口），結果顯示青少年中不良藥物反應的發生頻率、種類和嚴重度與成人無異。

疑似不良反應的通報

藥品上市後，疑似不良反應的通報有其重要性，如此能對藥品的效益/風險特性持續進行監測。專業醫療人員必須針對任何疑似不良反應進行通報。

4.9 藥物過量

單次給藥時，Foster NEXThaler 的最高建議劑量為吸入 2 口。過去曾在氣喘患者身上研究累積吸入 4 口 Foster NEXThaler 的狀況（一次給藥總共投予 beclometasone dipropionate 400 微克和 formoterol 24 微克），結果累積的治療藥物並未對生命徵象造成異常、具有臨床意義的作用，也未發現嚴重或重度的不良事件（亦請參見第 4.8 節）。

在定量吸入劑方面，先前已經研究過氣喘患者吸入 Foster 劑量累積達到 12 口（總計為 1200 微克 beclometasone dipropionate、72 微克 formoterol）的影響，結果累積的治療藥物並未對生命徵象造成異常作用，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、心律過速、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，但極其謹慎下方可使用，因為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 beclometasone dipropionate，可能暫時抑制腎上腺功能。這種情形並不需要緊急處置，因為透過血漿皮質醇的測定，已確認腎上腺功能會在數天內復原。此類患者應繼續使用足以控制氣喘的劑量進行治療。

吸入式 beclometasone dipropionate 的慢性藥物過量：可能會有腎上腺功能抑制的風險（參見第 4.4 節）；因此可能有必要監測腎上腺功能。此類患者應繼續使用足以控制氣喘的劑量進行治療。

以 Foster NEXThaler 投予高於治療劑量之 800 微克 beclometasone dipropionate 及 48 微克 formoterol，在僅投予一次(single dose)的情況下，通常是安全的且耐受性良好。

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，吸入劑：formoterol 及其他阻塞性氣道疾病用藥。

ATC 碼：R03AK08

作用機轉與藥效學效果

Foster NEXThaler 採用乾粉劑型，內含 beclometasone dipropionate 和 formoterol，可釋出質量中位數氣動粒徑（MMAD）平均為 1.4-1.5 微米的超細氣膠，使兩種成分發生共同沈降。Foster NEXThaler 的氣膠粒子平均而言遠小於非超細劑型所送出的粒子。

在氣喘成年患者中進行的放射性標記藥物沈降研究證實，有高比例的藥物（估計為給藥劑量的42%）會沈降於肺內，且氣道各處的沈降情形甚為均勻。前述輸送特性可支持作為「使用較低的皮質類固醇劑量仍可產生甚高的局部藥效學效果」之證據，且先前已證實其藥效學效果與相對應的定量吸入劑相當（參見臨床使用經驗）。

Foster NEXThaler 的兩種活性成分各有不同的作用模式。與其他吸入型皮質類固醇和 beta 2-致效劑的複方劑相同，在氣喘發作的減少效果上可以觀察到加成作用。

Beclometasone dipropionate

以吸入方式投予 beclometasone dipropionate 建議劑量時，會在肺內產生糖皮質素的抗發炎作用，進而減輕氣喘的症狀並減少氣喘發作事件，且副作用少於全身性投予皮質類固醇的情況。

Formoterol

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

臨床使用經驗

三項不同的研究曾在中至重度持續型氣喘患者身上，以Foster 100微克/6微克定量吸入劑作為比較基準，評估Foster NEXThaler乾粉吸入劑中兩種成分的療效。整體而言，無論是每天兩次每次1口或每天兩次每次2口的劑量，預期在臨床實務上兩種吸入器都有相同的療效。

其中一項研究的主要目的是以支氣管擴張程度（用藥前的第一秒用力吐氣量 [FEV₁]）作為指標，評估吸入型皮質類固醇成分的療效。結果在3個月治療期結束時，可以在696名有症狀的中至重度氣喘患者身上，觀察到用藥前FEV₁相較於基準點數值出現临床上顯著的改善（兩種劑型、每天兩次每次1或2口的劑量都是如此）。可觀察到平均上升至少250 mL。無論採用何種劑型，Foster NEXThaler乾粉吸入劑和Foster定量吸入劑的用藥前FEV₁都沒有具有臨床意義的差異。在晨間尖峰呼氣流速（PEF）方面，可觀察到顯著的劑量反應。用藥前FEV₁的劑量反應並未達到統計上顯著。各種氣喘控制指標（例如晨間和晚間氣喘症狀分數，以及無症狀天數百分比）從基準點開始到治療期結束時都有顯著改善，尤其是使用兩種劑型的兩個較高劑量時。

第二項研究的主要目的，是對Foster NEXThaler的長效型beta 2-致效劑進行療效評估。在此項研究中，施用單劑藥物後一開始和12個小時內的支氣管擴張程度，係以FEV₁的連續肺功能量計評估結果（在formoterol作用持續時間至少80%內的 FEV₁ AUC）作為指標。Foster NEXThaler內兩種活性成分無論吸入 1口或4口，都能相較於安慰劑顯著改善FEV₁ AUC₀₋₁₂。兩種劑量的Foster NEXThaler乾粉吸入劑皆不劣於對應劑量的Foster定量吸入劑。使用兩種劑型時，都可以在低劑量和高劑量之間發現統計上顯著的劑量反應。

在第三項研究中，755名氣喘獲得控制的患者會先以beclometasone dipropionate/formoterol定量吸入劑固定劑量複方劑（每天兩次、每次吸入1口）完成4週的導入期，接著接受隨機分配，開始以相同的吸入劑、Foster NEXThaler乾粉吸入劑或beclometasone dipropionate每劑100微克乾粉吸入劑接受8週的治療（均為每天兩次、每次吸入1口）。主要評估指標為平均晨間呼氣流速（PEF）在整個治療期間相較於基準點的變化。結果治療8週後，主要評估指標在兩種複方吸入

劑之間並無差異，兩者均顯著優於beclometasone dipropionate單藥療法。症狀的指標（例如氣喘控制問卷分數和未使用救援藥物的天數）在兩種複方吸入劑之間也沒有差異。

過去曾進行一項開放標示安慰劑研究，以驗證利用 NEXThaler 吸入器所能產生的吸氣流量不會受到患者的年齡、疾病和疾病嚴重度影響，因此所有患者均可啟動吸入器並利用吸入器給藥。研究的主要評估指標為各年齡層和疾病組別中能夠啟動吸入器的病患百分比。參加試驗的病患共有 89 人，年齡為 5-84 歲，包括中至重度氣喘患者（FEV₁ 分別 > 和 ≤ 預測值的 60%）和中至重度慢性阻塞性肺病（COPD）患者（FEV₁ 分別 ≥ 和 < 預測值的 50%）。結果無論年齡、疾病和疾病嚴重度為何，所有病患都能產生足以啟動 NEXThaler 的吸氣流量。

在另一個開放標示安慰劑研究中，藉由評估通過 NEXThaler 的吸氣曲線證明，不論肺功能之受限程度，輕度至重度慢性阻塞性肺病患者皆能夠有效啟動和使用該裝置。該試驗納入年齡 ≥ 40 歲的成年人，並在過去 6 個月內於臨床診斷為慢性阻塞性肺病（GOLD stage I-IV），並為目前吸菸或已戒菸者，吸菸史至少為 10 包年。患者依不同的肺功能受限程度隨機分為四組（GOLD stage I：21 例，GOLD stage II：20 例，GOLD stage III：21 例及 GOLD stage IV：10 例），並安排於一次診間訪視時，使用僅含安慰劑之 NEXThaler 吸入兩次。試驗結果顯示平均吸氣流速隨距離呼吸驅動機制(breath-actuated mechanism)觸發之時間變化的曲線，在所有 GOLD 分級組別的患者中皆一致。此一結果為醫師藉由劑量計數器確認及記錄，只有當 NEXThaler 被啟動時，該劑量計數器之數字才會減少。本試驗主要目的是根據 GOLD 2013（更新版）用以鑑別疾病嚴重程度之肺功能分級，並藉由 NEXThaler 裝置來評估不同氣流限制程度的慢性阻塞性肺病患者之吸氣曲線。

兒童族群

於本文撰寫之時，尚無 Foster NEXThaler 使用於 5-11 歲兒童的臨床經驗，而使用於 12-17 歲青少年的相關資訊也相當有限。

在一項為期 3 個月的隨機臨床試驗中，有 162 名 12-17 歲確診為中至重度氣喘的青少年接受 Foster NEXThaler 或相對應之定量吸入劑的治療（每天兩次，每次吸入 1 或 2 口），結果治療結束時用藥前 FEV₁ 的變化是以青少年大於成人。

關於兒童使用的資訊，亦請參見第 4.2 和 4.8 節。

5.2 藥物動力學特性

Beclometasone dipropionate

Beclometasone 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，經酯酶水解後會形成活性代謝產物 beclometasone-17-monopropionate；該代謝產物具有比前驅藥物 beclometasone dipropionate 藥效更強的局部抗發炎作用。

吸收、分布與代謝

吸入後的 beclometasone dipropionate 會迅速經由肺部吸收，而吸收前會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 beclometasone-17-monopropionate。Beclometasone-17-monopropionate 的全身性利用率，係來自於肺部以及從胃腸道吸收的吞服量；不過，吞入 beclometasone dipropionate 的生體可用率可忽略不計。進入體循環之前轉化為 beclometasone-17-monopropionate 的作用，會導致部分劑量以活性代謝產物的型態被吸收。

隨著吸入劑量提高，全身性暴露量也呈現接近線性的增加。

經由加壓式定量吸入器吸入藥物後，beclometasone dipropionate 原型與 beclometasone-17-monopropionate 的絕對生體可用率，分別約為給藥劑量的 2% 與 62%。

靜脈給藥後 beclometasone dipropionate 及其活性代謝產物的分布排除特性為具有高的血漿清除率（分別為 150 及 120 L/h），而且在穩定狀態下 beclometasone dipropionate 的分布體積較小（20 L），其活性代謝產物的組織分布體積較大（424 L）。Beclometasone dipropionate 經代謝處理後，主要（82%）產生其活性代謝產物 beclometasone-17-monopropionate。與血漿蛋白結合的比例略高（87%）。

排泄

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

特殊族群

目前尚未就腎功能或肝功能不全患者體內的 beclometasone dipropionate 藥物動力學特性進行任何研究；不過，由於 beclometasone 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 beclometasone-21-monopropionate、beclometasone-17-monopropionate 與 beclometasone，因此並不預期肝功能不全會改變 beclometasone dipropionate 的藥物動力學與安全特性。

由於無法於尿中測得 beclometasone dipropionate 或其代謝產物，因此不預期腎功能不全患者會有全身暴露量上升的現象。

Formoterol

吸收與分布

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可能介於 60% 與 90% 之間，而吞下部分至少有 65% 由胃腸道吸收。原型藥物的最高血漿濃度會出現於口服後的 0.5 至 1 小時內。Formoterol 與血漿蛋白結合的比率为 61-64%，其中 34% 與白蛋白結合。在治療劑量所達到的濃度範圍內，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。

代謝

Formoterol 的代謝路徑眾多，最重要的是在苯酚基（phenolic hydroxyl group）上的直接共軛作用；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，於酚 2'-羥基（phenolic 2'-hydroxyl group）上進行共軛結合。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。

排泄

從乾粉吸入器單次吸入後，formoterol 的尿液累積排泄量，在 12 – 96 微克的劑量範圍內呈線性增加。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 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，在研究的劑量範圍內保持不變，且沒有證據顯示反覆給藥後，其中一種鏡像異構物的相對累積量會超過另一種。

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。

特殊族群

肝/腎功能不全：目前尚無針對肝功能或腎功能患者進行的 formoterol 藥物動力學研究。

臨床使用經驗

過去曾針對使用 beclometasone dipropionate 和 formoterol 複方劑和使用個別成分的情況，比較兩種情況的全身暴露量。沒有證據顯示 beclometasone dipropionate 和 formoterol 之間會發生藥物動力學或藥效學（全身性）交互作用。

過去曾針對 Foster NEXThaler 乾粉吸入劑和相對應的 Foster 定量吸入劑，比較其藥物動力學特性。針對類固醇成分所進行的分析係著重於 beclometasone dipropionate 的主要活性代謝產物 beclometasone-17-monopropionate。

Beclometasone dipropionate 的全身性吸收和代謝相當迅速，且給藥後 5 分鐘時兩種療法均已達到最高濃度（ C_{max} ），但 C_{max} 是以 Foster NEXThaler 乾粉吸入劑較高（+ 68%）。以 NEXThaler 吸入器吸入 Foster 後，曲線下面積（ AUC_t ）約為定量吸入劑的 3 倍。平均而言，主要活性代謝產物 beclometasone-17-monopropionate（約佔總血液濃度的 82%）的 C_{max} 在 NEXThaler 和定量吸入劑組內，分別是在 30 分鐘和 15 分鐘後達到。相較於定量吸入劑，使用乾粉吸入劑後 beclometasone-17-monopropionate 的血漿濃度較低（ C_{max} - 49%， AUC_t - 29%）。以 NEXThaler 吸入器吸入 Foster 後，formoterol 的最高濃度（ C_{max} ）是在 5 分鐘內達成，且使用乾粉吸入劑時 C_{max} 較高（+ 47%），而整體暴露量（ AUC_t ）在兩療法之間則相當。

一項研究曾以活性碳阻斷法避免藥物被腸胃道吸收，且對照產品（定量吸入劑）方面採用已上市的分隔器 AeroChamber Plus[®]，藉此探討相對肺部輸送量。此情境下顯示，beclometasone-17-monopropionate 和 formoterol 的 AUC_t 在 NEXThaler 組和定量吸入劑組之間均相同（乾粉吸入劑比上定量吸入劑的比例和 90% 信賴區間都落在 80-125%）；然而，以 NEXThaler 吸入藥物後，beclometasone-17-monopropionate 的 C_{max} 較低（-38%）。

5.3 臨床前安全資料

根據傳統的安全性藥理學研究和重複劑量毒性研究，Foster NEXThaler 個別成分的非臨床資料並未顯示其對人類有特殊危害。複方劑型的毒性特性與個別成分的毒性特性一致，既未發現毒性增加，也未觀察到預期以外的結果。

於大鼠中進行的生殖研究顯示有劑量依存效應。施用高劑量的 beclometasone dipropionate 會伴隨雌鼠生殖能力的下降、著床數的下降，以及胚胎胎兒毒性。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。使用 beclometasone dipropionate/formoterol 複方時觀察到的效應，可能可以歸因於 beclometasone dipropionate。這類效應只出現於活性代謝產物 beclometasone-17-monopropionate 的全身性暴露量偏高時（超過患者體內預期血漿濃度的 200 倍）。此外，動物研究還發現有懷孕期與分娩期延長的情形，這

可歸因於 beta 2-類交感神經藥物已知的子宮收縮抑制作用。該種效應是在母體血漿的 formoterol 濃度低於 Foster NEXThaler 治療患者體內的預期濃度時所發現。

以 beclometasone 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。目前尚無任何以此複方進行的致癌性研究；然而，個別成分的動物實驗數據，並未暗示其對人類造成致癌風險。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

Lactose monohydrate (含有少量乳蛋白)、Magnesium stearate。

6.2 不相容之物質

不適用。

6.3 保存期限

3 年。

首次打開保護袋後，藥品應於 6 個月內用畢。

6.4 藥品存放特別注意事項

請保存於原包裝內，以防受潮。
請於首次用藥前一刻，才從鋁箔袋中取出吸入器。

首次打開保護袋前：
請勿保存於 30°C 以上的環境。

首次打開保護袋後：
請勿保存於 25°C 以上的環境。

6.5 容器性質與內容物

每盒藥盒裝有 1 具 NEXThaler 吸入器，內含 1.50 g 乾粉吸入劑且可供吸入 120 次。每具吸入器皆存放於 PET/Al/PE (聚對苯二甲酸乙二酯/鋁/聚乙烯) 或 PA/Al/PE (聚酰胺/鋁/聚乙烯) 製成之熱封口保護袋 (鋁箔袋) 內。

Foster NEXThaler 為含有多劑藥物的吸入裝置。裝置的外殼由底殼 (其上窗口可顯示剩餘劑量數) 及相連之保護蓋組成。保護蓋 (亦負責驅動劑量計數器之機制) 打開時即露出吸入藥物所需之吸入口。底殼與吸入口係由丙烯腈-丁二烯-苯乙烯樹脂製成，保護蓋則由聚丙烯製成。

6.6 廢棄處理和其他操作之特別注意事項

任何未用畢的藥品或廢棄物均應遵循當地規定廢棄處理。

為方便專業醫護人員，以下附上 NEXThaler 吸入器使用說明。

NEXTHALER 吸入器使用說明

A. 包裝內容物

本包裝內含：

- 1 份說明單張。
 - 1 具 NEXThaler 吸入器（裝於已封口之保護袋內）。
- 若包裝內容物與上述不符，請向原供應者退回並更換新品。

B. 一般警語及注意事項

- 若您並未即將使用吸入器，**請勿**自保護袋中取出吸入器。
- 請完全遵照指示使用吸入器。
- 若您不確定吸入後劑量計數器的數字是否已減少 1 單位，請等到下一次排定的用藥時間再如常吸入藥物。請勿吸入額外的藥量。
- 保護蓋應隨時蓋上，需要從吸入器吸入藥劑時才能打開。
- 吸入器未使用時，應保存於乾淨、乾燥之處。
- 無論理由為何，都**請勿**嘗試拆開 NEXThaler 吸入器。
- 下列情況下**請勿**使用 NEXThaler 吸入器：
 - 吸入器已超過保存期限
 - 自您首次打開保護袋以來已超過 6 個月
 - 吸入器已損毀
 - 劑量計數器窗口顯示為「0」
 - 您無法判讀劑量計數器窗口之數字

遭遇上述情況時請丟棄吸入器，或者向原供應者退回並更換新品。請詢問您的藥師不需要的吸入器如何廢棄處理。

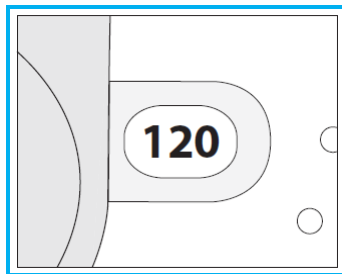
C. NEXThaler 吸入器的重要構造



由 NEXThaler 吸入器吸入藥劑時，只需三個簡單的步驟：打開、吸氣、關上。

D. 使用新的一具 NEXThaler 吸入器之前

1. 打開保護袋並取出吸入器。
 - 如果保護袋未處於密封狀態或已破損，**請勿**使用其內的吸入器 – 請向供應者退回並更換新品。
2. 檢查吸入器。
 - 如果吸入器看似損壞或已受損，請向供應者退回並更換新品。
3. 檢查劑量計數器窗口。若吸入器為全新，您會在劑量計數器窗口上看到「120」。
 - 如果全新吸入器上顯示的數字低於「120」，**請勿**使用此一吸入器 – 請向供應者退回並更換新品。



E. 如何使用 NEXThaler 吸入器

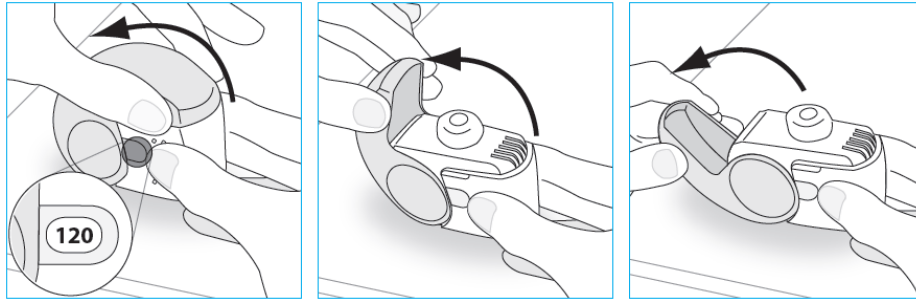
E.1. 目視檢查

1. 檢查剩下的劑量數：「1」到「120」之間的任何數字都代表仍有藥劑。
 - 如果劑量計數器窗口顯示為「0」，代表已無任何藥劑 – 請丟棄此吸入器並尋求新品。
2. 使用前請先確認保護蓋完全關上。

E.2. 打開

1. 穩穩地拿起吸入器，使其呈直立狀態。

2. 打開保護蓋至全開。



3. 吸氣之前，在仍感到舒服的範圍內盡量吐氣。

- 請勿對著吸入器吐氣。

E.3. 吸氣

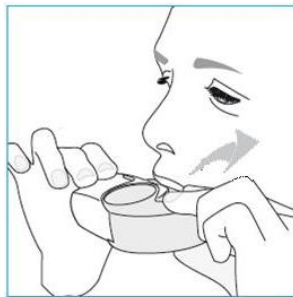
吸氣時，應盡可能在站立時或坐姿時保持直立的姿勢。

1. 舉起吸入器靠向您的嘴巴，以嘴唇含住吸入口。

- 拿著吸入器時請勿遮住通氣孔。
- 請勿從通氣孔吸氣。

2. 從嘴巴迅速深吸一口氣。

- 吸入藥劑時您可能察覺到有味道。
- 吸入藥劑時您可能聽到或感受到喀答聲。
- 請勿從鼻子吸氣。
- 吸氣過程中請勿將吸入器從嘴唇移開。

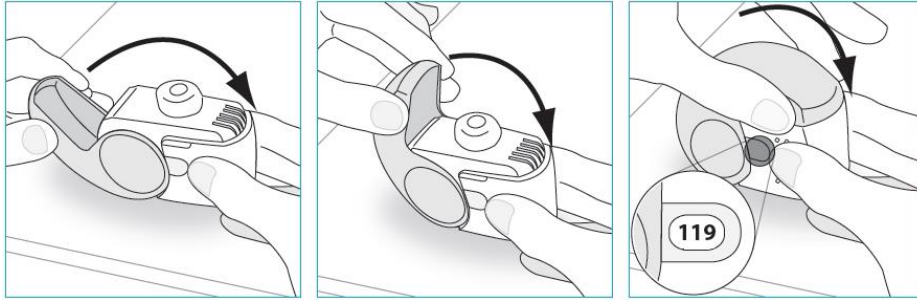


3. 將吸入器從嘴巴移開。
4. 屏氣 5 到 10 秒，或您感到舒適的最長時間。
5. 緩慢吐氣。
 - 請勿對著吸入器吐氣。

E.4. 關上

1. 將吸入器擺回直立姿勢，並將保護蓋完全蓋上。

2. 確認劑量計數器的數字已減少 1 單位。



3. 若您需要再吸另一劑，請重複步驟 E.1 到 E.4。

F. 清潔

- 一般情況下無需清潔您的吸入器。
- 如有必要，您可在使用後以乾布或紙巾清潔吸入器。
 - 請勿以水或其他液體清潔吸入器，務必保持乾燥。

G. 保存

- 吸入器未使用時，請保存於乾淨、乾燥之處。您可以在使用後放回保護袋內。
 - 吸入器不可暴露於高溫或受到日光直射。
 - 吸入器不可放置於潮濕的環境。
- 請保存於兒童視線不及且無法取得之處。
- 如果自您首次打開保護袋以來吸入器已保存超過 6 個月，請加以棄置並更換新品。

H. 廢棄處理

- 若劑量計數器窗口顯示的數字為「0」，請丟棄此具 NEXThaler 吸入器。
- 針對您已用畢或不再需要的藥物，請詢問藥師如何處置。
 - 請勿將藥品丟入一般家庭垃圾中。

製造廠：Chiesi Farmaceutici S.p.A.

廠址：Via S. Leonardo 96, 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