

備喘全[®] 定量噴霧液 “德國廠”
Berodual[®] N Metered Aerosol

衛署藥輸字第 023473 號

成分

每一定量噴霧劑量(puff)含

(8r)-3 α -hydroxy-8-isopropyl-1 α H,5 α H-tropanium bromide (\pm)-tropate monohydrate (= ipratropium bromide monohydrate) 21 微公克，相當於 ipratropium bromide anhydrous 20 微公克。

1-(3,5-dihydroxy-phenyl)-2-[[1-(4-hydroxy-benzyl)-ethyl]-amino]-ethanol hydrobromide (= fenoterol hydrobromide) 50 微公克。

賦形劑

1,1,1,2-Tetrafluoroethane (HFA 134a)、無水檸檬酸、純水、絕對酒精

藥理學性質

藥物分類：腎上腺素性藥物與抗膽鹼性藥物組成之複方藥品，可用於阻塞性氣道疾病。

ATC 代碼：R03AL01

BERODUAL 含兩種具有支氣管擴張作用之成分，一為 ipratropium bromide，具抗膽鹼性作用，另一為 fenoterol hydrobromide，具 β -交感神經作用藥。

Ipratropium bromide 為四級銨化合物，具抗膽鹼性(副交感神經阻斷)作用，在臨床前試驗，它經由拮抗迷走神經所釋出傳遞物質”乙醯膽鹼”的作用而抑制迷走神經所調節之反射。乙醯膽鹼能與支氣管平滑肌上的毒蕈性接受體作用，而使細胞內之 Ca⁺⁺濃度增加，抗膽鹼藥物抑制此現象。Ca⁺⁺的釋出由 IP3 (三磷酸肌醇)與 DAG (二醯基甘油)構成的第二傳訊系統所媒介。

吸入 ipratropium bromide 後，產生支氣管擴張作用主要為局部性且作用於特定部位，而非全身作用。

非臨床和臨床試驗顯示 ipratropium bromide 不會影響呼吸道黏膜之分泌、黏膜纖毛清除之功能或氣體交換。

Fenoterol hydrobromide 為一直接作用的擬交感神經藥物，在治療劑量下會選擇性

興奮 β_2 -接受體，較高劑量下才會興奮 β_1 -接受體。與 β_2 -接受體結合後，經由刺激Gs-蛋白，使腺嘌呤核苷酸環化酶(adenyl cyclase)活化，進而導致細胞中的c-AMP增加，活化蛋白激酶-A (protein kinase A)，然後使平滑肌細胞上目標位置之蛋白質磷酸化，依次促使myosin light chain 激酶磷酸化，抑制phosphoinositide 水解，開啟鈣離子活化之大傳導性鉀離子通道(large-conductance calcium-activated potassium channels)。

Fenoterol hydrobromide 具有擴張支氣管及鬆弛血管平滑肌之作用，可保護其免於一些支氣管收縮物質之刺激，如：組織胺、methacholine、冷空氣和過敏原(早期反應)。緊急給藥後可抑制肥大細胞釋出使支氣管收縮之物質和發炎前驅介質(proinflammatory mediators)。亦證實使用 fenoterol (0.6 毫克)可以增加黏膜纖毛的清除能力。

口服投與或靜脈注射後，血中濃度較高，會抑制子宮收縮力。且在更高劑量下，可觀察到下列代謝現象，如：脂肪分解、肝糖分解、高血糖和低血鉀症，其中低血鉀症主要因為增加鉀離子進入骨骼肌所引起的。

β -交感神經興奮作用對於心臟的影響是如：心跳速率增快及心收縮力增加，是由於 fenoterol 刺激心臟 β_2 -接受體所造成的血管效應，在超高劑量下，則會刺激 β_1 -接受體。與其他 β 交感神經致效劑相同，曾有發生QTc延長的報告。就 fenoterol 定量噴霧液(MDIs)而言，這些現象的發生都很分散，而且都是出現於高於建議的劑量下。不過，以噴霧器(吸入液、單一劑量吸入液[UDVs])給藥所達到的全身曝藥量可能高於以MDI投予建議劑量所達到的全身曝藥量。其臨床意義尚未獲得確立。與 β -接受體致效劑常見之副作用為震顫。與對支氣管平滑肌之作用不同， β -致效劑對骨骼肌之全身性作用會產生耐受性。

同時使用這兩種活性成分，經由不同之藥理作用部位，擴張支氣管，此二種活性成分用於緩解支氣管之痙攣時有相輔相成的效果，在支氣管與肺部疾病伴有呼吸道收縮治療有較寬廣之治療領域。因二者的互補作用，使得極少量 β -交感神經成分即具有療效，適合個別病人需要且副作用少。

臨床療效及安全性

患有氣喘和慢性阻塞性肺疾之病患服用 BERODUAL 之效果較單獨使用個別成分 ipratropium 或 fenoterol 好。有兩項試驗(一項為氣喘病患試驗，一項為COPD病患試驗)顯示，BERODUAL 與兩倍劑量 fenoterol (未合併 ipratropium)治療氣喘和慢性阻塞性肺疾治療效果相同，但在累積型的劑量反應試驗中，病患對

BERODUAL 耐受性較好。

急性支氣管收縮時，投與 BERODUAL 後可快速產生藥效，因此 BERODUAL 亦適用於治療急性支氣管痙攣氣喘發作。

藥物動力學

Ipratropium bromide 與 fenoterol hydrobromide 併用之療效來自於藥物在呼吸道的局部作用，因此其使支氣管擴張的藥物效力學與製劑中主成分之藥物動力學並無關聯。

吸入之後，視配方、吸入的技巧與裝置而定，通常有 10 至 39% 的劑量會沉積於肺部，其餘的遞送劑量則會沉積於口腔器、口腔及呼吸道上部(口咽部)。吸入含有 HFA 的定量噴霧液之後，沉積在呼吸道中的劑量大致相同。尤其是在透過 RESPIMAT 吸入器吸入水溶液之後，其肺部沉積量要比使用定量噴霧吸入器高出 2 倍以上。使用 RESPIMAT 吸入器時的口咽部沉積量也會相應降低，且明顯較使用定量噴霧液時低。沉積於肺部的劑量很快就會進入循環(在數分鐘內)。沉積於口咽部的活性成分則會被緩慢吞入腹中並通過胃腸道。因此，全身曝藥量乃是一個包含口服吸收生體可用率與肺部吸收生體可用率的函數。

並無證據顯示兩種成分合併使用時的藥動變化和單一成分有所不同。

Fenoterol hydrobromide

被吞入部份，主要代謝成硫酸共軛化合物，口服之絕對生體可用率低(大約 1.5%)。靜脈注射給藥之後，在 24 小時累積尿液中所檢出的游離態 fenoterol 與結合型 fenoterol 約為投予劑量的 15% 與 27%。利用 BERODUAL 定量吸入器吸入之後，在 24 小時尿液中約有 1% 的吸入劑量以游離態 fenoterol 的形式排出體外。根據這些數據，fenoterol hydrobromide 之吸入劑量的整體全身生體可用率約為 7%。

曾利用靜脈注射後的血中濃度來計算用以描述 fenoterol 之分佈情形的動力學參數。靜脈注射給藥之後的血中濃度-時間概況可以三室模型來說明，由此而得的終端半衰期約為 3 小時。在此 3 室模型中，fenoterol 的穩定狀態表面分佈體積(V_{dss})約為 189 升(≈ 2.7 升/公斤)。

約 40% 之藥物與血漿蛋白結合。

以大鼠所進行的臨床前研究發現，fenoterol 及其代謝物都不會通過血腦障蔽。

Fenoterol 的總廓清率為 1.8 升/分鐘，腎臟廓清率為 0.27 升/分鐘。

在一項排泄平衡研究中，靜脈注射給藥之後，藥物相關放射活性(包括原形成分與

所有代謝物)的累積腎臟排泄量(2天)相當於65%的劑量，經由糞便排泄的總放射活性相當於14.8%的劑量。口服投予之後，在48小時內排入尿液的總放射活性約相當於39%的劑量，經由糞便排泄的總放射活性相當於40.2%的劑量。

Ipratropium bromide

Ipratropium (原形成分)的累積腎臟排泄量(0-24小時)約為靜脈注射劑量的46%、口服劑量的1%以下、以及透過BERODUAL定量吸入器吸入之劑量的3至13%左右。根據這些數據，ipratropium bromide之口服劑量與吸入劑量的整體全身可用率分別約為2%與7至28%。從這點來看，ipratropium bromide被吞下的劑量並不會使全身曝藥量明顯升高。

曾利用靜脈注射後的血中濃度來計算用以描述 ipratropium 之分佈情形的動力學參數。觀察結果顯示，其血中濃度會以雙相模式快速下降。穩定狀態表面分佈體積(V_{dss})約為176升(≈2.4升/公斤)。此藥物的血漿蛋白結合率極低(低於20%)。以大鼠和狗所進行的臨床前研究發現，屬於四級銨化合物的 ipratropium 並不會通過血腦障蔽。

其終端排除相的半衰期約為1.6小時。Ipratropium的總廓清率為2.3升/分鐘，腎臟廓清率為0.9升/分鐘。靜脈注射給藥後之後，約60%的劑量會經過代謝，可能主要是在肝臟進行氧化代謝。

在一項排泄平衡研究中，靜脈注射之後，藥物相關放射活性(包括原形成分與所有代謝物)的累積腎臟排泄量(6天)為72.1%，口服投予後為9.3%，吸入投予後則為3.2%。靜脈注射之後，經由糞便排泄的總放射活性為6.3%，口服投予後為88.5%，吸入投予後則為69.4%。在靜脈注射後之藥物相關放射活性的排泄方面，主要的排泄途徑為腎臟。藥物相關放射活性(原形成分與代謝物)的排除半衰期為3.6小時。尿中的主要代謝物與毒蕈鹼接受體結合的作用極為微弱，因此這些代謝物應視為沒有作用。

適應症

下列支氣管痙攣疾患之預防與治療：支氣管氣喘、阻塞性支氣管炎、慢性支氣管炎、氣腫和伴支氣管痙攣之肺支氣管障礙。

用法用量

本藥須由醫師處方使用

劑量需依病患需要調整。請依下列建議劑量使用於成人和 6 歲以上之兒童：

急性氣喘發作

大多數病患噴 2 個定劑量即可緩解症狀，在較嚴重病人，若吸入 5 分鐘後呼吸無明顯改善，可再噴 2 個定劑量。

應告知病患若噴 4 個定劑量後仍無改善，可能需要再投與數個劑量時，必須立即請教醫師或前往最近之醫院就醫。

間歇性和長期治療(治療氣喘時，**BERODUAL** 定量噴霧液應只使用於當需要使用時才使用)

每次噴 1-2 個定劑量，每日最多噴 8 個定劑量(一天三次，平均每次 1-2 個定劑量)。

兒童需有醫師處方並在大人監護下才可使用 BERODUAL 定量噴霧液。

為了使治療成功，必須教導病人正確操作定量噴霧液裝置(參見使用方法)。

使用方法

首次使用定量噴霧器前須先移去護蓋並按活塞兩次。

每次使用定量噴霧器前須注意以下規則。

1. 移去護蓋。
(若超過三天未使用定量噴霧液裝置，在使用時需先按活塞一次)
2. 深深呼氣。
3. 如圖 1 所示，握住吸入器，雙唇緊閉含緊口含器，箭頭和容器底部應朝上。

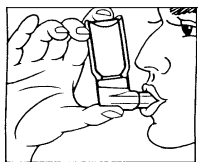
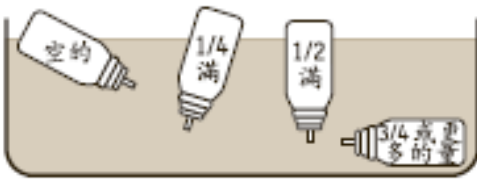
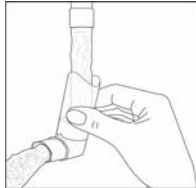
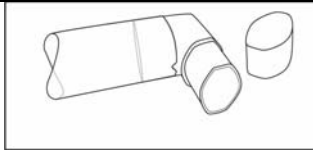


圖 1.

4. 儘可能深深地吸氣，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。第二次吸藥重複相同的步驟。
5. 使用後蓋上護蓋。

因為容器不透明，所以無法看出內容物是否被用完。此吸入器可提供 200 或 300*個劑量，當這些劑量都用完後，可能仍留存少量液體，此時應更換吸入器，因為已無法提供正確的治療劑量。

吸入器內的藥物含量，可依下列方法檢查：

| | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - 搖動藥罐可以知道是否還有任何存留液體。 - 移去藥罐上的塑膠口含器，把藥罐置於盛水的容器中，由藥罐在水中的位置可估計噴霧液的含量。 |  <p>圖2.</p> |
| <p>應至少每週清潔一次吸入器。</p> <p>您的口含器一定要保持清潔，以確保藥物不會堆積並阻塞噴霧器。</p> <p>清潔時，應先取下防塵蓋並移去吸入器中的藥罐。然後用溫水清洗吸入器，直到無任何藥物堆積且(或)看不到任何灰塵為止。</p> |  <p>(圖 3)</p> |
| <p>清潔之後，將吸入器甩一甩，然後讓其陰乾，切勿使用任何加熱系統。待口含器乾燥之後，即可重新裝上藥罐與防塵蓋。</p> |  <p>(圖 4)</p> |

警語：

該塑膠口含器是 BERODUAL 定量噴霧液專用，此裝置可確保病人每次所使用的劑量是正確的。所以此口含器不可用於其他的定量噴霧液劑，而 BERODUAL 也不可使用其他口含器，必須使用附於產品上之口含器。

此容器處於加壓之狀態，不可強力打開或暴露於 50°C 以上之溫度。

禁忌

對 fenoterol hydrobromide 或 atropine 類藥物或本藥任一賦形劑過敏之病患，禁用 BERODUAL。

肥厚性阻塞性心肌病變、心跳過快性心律不整之病患也禁用 BERODUAL。

注意事項

過敏

使用 BERODUAL 後可能發生立即性的過敏反應，如少數病例曾發生蕁麻疹、血管性水腫、皮疹、支氣管痙攣、口咽水腫及過敏性反應。

反常性支氣管痙攣

與其他吸入型藥物相同，BERODUAL 亦可引起可能危及性命之反常性 (paradoxical) 支氣管痙攣。若發生反常性支氣管痙攣，應立即停用 BERODUAL 並以其他療法替代。

眼睛併發症

對容易發生狹角性青光眼的患者，應小心使用 BERODUAL。

當含 ipratropium bromide 之單方噴霧劑或與腎上腺素性 β_2 -致效劑之複方藥物接觸到眼睛時，曾有眼睛併發症(如：散瞳、眼壓上升、狹角性青光眼、眼睛疼痛)之個案報告被報導。

眼睛疼痛或眼睛不舒服、視力模糊、因結膜充血和角膜水腫造成紅眼睛而使得視覺有光暈(visual halos)或彩色影像，這些可能是急性狹角性青光眼的徵兆，如有這些症狀發生，應以縮瞳藥治療並立刻請教醫師。

因此必須教導病患正確使用 BERODUAL 定量噴霧液之方法。

應小心避免讓藥品進入眼睛。

全身性作用

在下列情況之下，需經醫師謹慎評估 BERODUAL 使用之利弊，才可使用，尤其是當使用劑量超過建議量時，如：未完全控制病情的糖尿病患者、曾於最近發生心肌梗塞、嚴重器質性心臟或血管疾病、甲狀腺機能亢進、親鉻性細胞瘤 (phaeochromocytoma) 或原先即有尿路阻塞問題(如攝護腺肥大或膀胱頸阻塞)的病患。

心血管作用

使用擬交感神經性藥物，包括 BERODUAL，可能出現心血管作用。有一些來自上市後資料及已發表文獻的證據顯示，少數病例的心肌缺血與腎上腺素性 β -致效劑之使用有關。對合併有嚴重心臟疾病(如缺血性心臟病、心律不整或嚴重心臟衰竭)且正接受 BERODUAL 治療的病人，應給予下列警示：若出現胸痛或心臟病惡化的其他症狀，應尋求醫師的建議。應注意症狀的評估，例如呼吸困難和胸痛，因為此可能起因於呼吸系統或心臟。

低血鉀症

使用 β_2 -致效劑治療時可能需注意嚴重低血鉀症之可能性（亦請參見過量一節）。

胃腸蠕動障礙

纖維性囊腫之病患可能較易產生胃腸蠕動障礙。

呼吸困難

若患者發生急性且快速惡化的呼吸困難時，應建議病患立即請教醫師。

長期用藥

- 對支氣管氣喘患者，僅可以視需要使用的方式使用 BERODUAL。對輕度慢性阻塞性肺疾病之病患做症狀治療的效果可能比定期使用好。

- 支氣管氣喘和對類固醇治療有效之慢性阻塞性肺疾病病患應考慮添加或增加抗發炎藥治療，以控制呼吸道發炎及預防疾病控制之惡化。

BERODUAL 含 β_2 -致效劑，常規使用時若需提高劑量來控制支氣管阻塞症狀，可能表示疾病控制不好。如果支氣管阻塞症狀惡化，僅單純增加含 β_2 -致效劑之 BERODUAL 劑量，且長期超過所建議劑量是不正確的治療方式，且可能危害病患。此時病患之治療計畫須重新檢討，尤其須考慮加上抗發炎藥，如：吸入性類固醇，以免病情惡化危及生命。

在醫師嚴密監護下，BERODUAL 定量噴霧液才可與其他擬交感神經性支氣管擴張劑併用（參見藥物相互作用一節）。

禁藥檢測相關警告

使用 BERODUAL 可能會使非臨床物質濫用的檢驗因 fenoterol 而呈現陽性反應的結果，例如在運動員表現提升之情況下所進行的檢驗(禁藥檢測)。

藥物相互作用

BERODUAL 與其他抗膽鹼性藥物之長期合併使用，目前尚無相關的研究，故不建議 BERODUAL 與其他抗膽鹼性藥物合併使用。

其他 β -自主神經性藥物、抗膽鹼性藥物與黃嘌呤衍生物(如：theophylline)，可能會使支氣管擴張作用增強，併用其他 β -致效劑、全身作用性抗膽鹼性藥物和黃嘌呤衍生物(如：theophylline)，副作用可能會增加。

併用 β -阻斷劑時，可能會大大地降低支氣管擴張作用。

與黃嘌呤衍生物、皮質類固醇和利尿劑併用時可能使 β_2 -致效劑誘導之低血鉀症更嚴重，嚴重呼吸道阻塞病患應特別注意。

低血鉀症可能使得正在服用 digoxin 之病患更易產生心律不整，此外，缺氧可能加強低血鉀對心律之影響，此種情況之下，建議檢測血鉀濃度。

正在服用單胺氧化酶抑制劑或三環抗憂鬱藥之病患服用含有 β_2 -交感神經劑的藥物應謹慎，因為會加強 β -交感神經致效劑的作用。

吸入含鹵素之碳氫類麻醉劑如：halothane, trichloroethylene 和 enflurane，可能會增加 β -致效劑對心臟血管的敏感性。

生育力、懷孕與授乳

懷孕

臨床前試驗及已有的人體用藥經驗顯示 fenoterol 或 ipratropium 使用於孕婦無不良影響。然而，懷孕期間用藥應特別注意，特別是前三個月。另外應注意 fenoterol 有抑制子宮收縮的作用。

授乳

非臨床試驗顯示 fenoterol hydrobromide 會分泌至乳汁中，而 ipratropium 則尚未知是否會分泌至乳汁。雖然脂溶性不溶性四級銨類藥物會進入乳汁中，但由噴霧劑形式投與，應不會在嬰兒體內達到具有意義的濃度。儘管如此，授乳婦女仍應小心使用 BERODUAL。

生育力

目前並無合併使用 ipratropium bromide 與 fenoterol hydrobromide 或單用任一項成分對生育力之影響的臨床資料可供參考。以個別成分 ipratropium bromide 及 fenoterol hydrobromide 所進行的非臨床研究並未發現任何生育力方面的不良影響(參見毒物學一節)。

對駕駛及操作機械之能力的影響

目前尚未進行過任何探討本品對駕駛和機械操作能力之影響的研究。

不過，應告知患者他們在使用 BERODUAL 治療期間可能會出現如暈眩、顫抖、視力調節障礙、瞳孔放大及視覺模糊這類的不良反應。因此，建議在開車或操作機械時應謹慎。如果患者出現上述的不良反應，應避免進行可能有危險的活動，如開車或操作機械。

副作用

所列出的不良作用有許多都可歸因於 BERODUAL 的抗膽鹼作用及β腎上腺素作用。和所有的吸入治療藥物一樣，BERODUAL 也可能會引發局部刺激的症狀。藥物不良反應的確認係依據臨床試驗及本藥核准使用後之藥物監視期間所獲得的資料。

在臨床試驗中最常通報的副作用為咳嗽、口乾、頭痛、顫抖、咽頭炎、噁心、暈眩、發音困難、心跳過速、心悸、嘔吐、收縮壓升高及神經緊張。

免疫系統疾患

- 過敏性反應

- 過敏

代謝與營養疾患

- 低血鉀

精神疾患

- 神經緊張
- 激動不安
- 精神疾病

神經系統疾患

- 頭痛
- 顫抖
- 暈眩

眼睛疾患

- 青光眼
- 眼內壓升高
- 視力調節障礙
- 瞳孔放大
- 視覺模糊
- 眼睛疼痛
- 角膜水腫
- 結膜充血
- 光暈

心臟疾患

- 心跳過速、心跳速率增加
- 心悸
- 心律不整
- 心房纖維顫動
- 上心室心跳過速
- 心肌局部缺血

呼吸道、胸腔及縱膈疾患

- 咳嗽
- 咽頭炎

- 發音困難
- 支氣管痙攣
- 喉嚨發炎
- 咽喉水腫
- 喉頭痙攣
- 異常性支氣管痙攣
- 喉嚨乾燥

胃腸道疾患

- 嘔吐
- 噁心
- 口乾
- 口腔炎
- 舌炎
- 胃腸道運動異常
- 腹瀉
- 便秘
- 口腔水腫

皮膚與皮下組織疾患

- 蕁麻疹
- 皮疹
- 搔癢
- 血管水腫
- 多汗

肌肉骨骼與結締組織疾患

- 肌肉虛弱
- 肌肉痙攣
- 肌痛

腎臟與泌尿道疾患

- 尿滯留

檢查發現

- 收縮壓升高

- 舒張壓降低

過量

症狀

過量反應主要是 fenoterol 引起的。

預期過量所產生之症狀主要是β-自主神經性過度興奮所引起的，最顯著症狀有心跳過速、心悸、震顫、高血壓、低血壓、脈搏壓增大、心絞痛、心律不整及潮紅。代謝性酸中毒和低血鉀症也曾發生於 Fenoterol 過量，當 BERODUAL 使用於核准適應症，劑量高於推薦劑量時。

Ipratropium bromide 過量預期產生之症狀(如：口乾、視力調節障礙)是輕微及短暫的，因為 ipratropium 吸入後至全身血液系統的量非常少。

治療

應停止 BERODUAL 的治療，且應考慮施行酸鹼值和電解質的監測。

可使用鎮靜劑、精神安定劑，嚴重病例需給予加護醫療。

β-接受體阻斷劑，可為特定的解毒劑，具β₁-接受體選擇性者較佳；但是對支氣管氣喘或慢性阻塞性肺疾病的病人，應考慮其可能增加支氣管阻塞，所以必須小心調整劑量。且因為突然發生嚴重支氣管痙攣之危險性有可能致死。

毒物學

在對小鼠和大鼠以 1/2.5 之比率(ipratropium bromide/fenoterol hydrobromide)合併投予 ipratropium bromide 及 fenoterol hydrobromide 的單一劑量毒物研究中，以口服、靜脈注射和吸入方式投藥之後發現，急性毒性都很低。和個別成分相比較，合併投藥的 LD₅₀ 值大部份取決於 ipratropium bromide，fenoterol hydrobromide 較少，彼此間不會加強毒性。

曾對大鼠(口服、吸入給藥)和狗(靜脈注射、吸入給藥)以合併投予 ipratropium bromide 及 fenoterol hydrobromide 的方式進行最長達 13 週的重複給藥毒性研究。即使濃度比人類建議劑量高數百倍時，僅見少許毒性反應。在以狗所進行的 4 週由靜脈注射研究中，僅最高劑量組(84 μ/公斤/天)僅有一隻狗出現左心室心肌出現結疤的現象。在以大鼠所進行的 13 週口服給藥研究及以狗所進行的 13 週吸入給藥研究中，所產生之毒性反應並未超過個別成分之毒性。

並無證據顯示合併使用時的毒性會比個別成分加強。所觀察到的不良反應皆為

fenoterol hydrobromide 和 ipratropium bromide 的已知不良反應。

大白鼠和兔子合併吸入 ipratropium bromide 與 fenoterol hydrobromide 後，並未發生致畸性反應。投與 ipratropium bromide 後及吸入投予 fenoterol hydrobromide 後亦無致畸性。口服給藥之後，在>25 毫克/公斤/日(兔子)及>38.5 毫克/公斤/日(小鼠)的劑量下，fenoterol hydrobromide 會使畸形發生率出現升高的現象。

所觀察到的畸形現象一般認為乃是β-致效劑的類別作用。在口服投予劑量高達 90 毫克/公斤/日之 ipratropium bromide 與劑量高達 40 毫克/公斤/日之 fenoterol hydrobromide 的情況下，大鼠並未出現生育力受損的現象。

目前尚未針對合併投藥進行過遺傳毒性研究。不論體外和體內試驗均顯示 fenoterol hydrobromide 和 ipratropium bromide 並無產生突變之潛在性。

目前尚未針對合併投藥進行過致癌性研究。在對小鼠和大鼠投予 ipratropium bromide 的長期研究中，並未發現任何致腫瘤作用或致癌作用。至於 fenoterol hydrobromide，曾在口服給藥(小鼠，18 個月；大鼠，24 個月)及吸入給藥(大鼠，24 個月)之後進行致癌性研究。在 25 毫克/公斤/日的口服劑量下發現，小鼠出現帶有不同有絲分裂活性之子宮肌瘤的發生率有升高的現象，大鼠也有卵巢繫膜肌瘤發生率升高的現象。這些發現被認定是β腎上腺素作用劑對小鼠及大鼠之子宮平滑肌細胞產生局部作用所造成的結果。從目前的研究程度來看，這些結果並不適用於人類。所發現的其它腫瘤都被認定是所採用之研究物種常會自然發生的腫瘤類型，且並未出現和使用 fenoterol hydrobromide 治療有生物學關聯性的發生率升高的現象。

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)

請存放於兒童伸手不及處！

製造廠/廠址

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Germany

藥商：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

地址：台北市中山區民生東路三段2號12樓

20140505

修訂日期：2017年10月

核定日期：2018年05月