“保衛康”治喘樂吸入劑 80微公克

Alvesco 80 Inhaler
衛署藥輸字第024787號
本藥須由醫師處方使用

“保衛康”治喘樂吸入劑 160微公克

Alvesco 160 Inhaler
衛署藥輸字第024786號
本藥須由醫師處方使用

適應症
成人、青少年及6歲以上兒童之持續性氣喘
說明：Alvesco可用於氣喘的預防性治療，減少急性氣喘發作。Alvesco並不能用於減緩急性氣喘症狀。

用法用量
建議劑量：兒童（4－11歲）為每天80－160微公克，成人與青少年病患則為每天80－1280微公克（詳見下面之說明）。病患應依其個別氣喘嚴重程度給予適當的Alvesco起始劑量。一開始診斷出患有氣喘，或是之前不曾使用過吸入性類固醇製劑治療之病患的標準起始劑量為：
成人和青少年病患建議劑量：
輕微氣喘：80微公克/一天一次
中度氣喘：160-320微公克/一天一次
嚴重氣喘：320微公克-640微公克/一天一次，或320微公克/一天兩次
口服類固醇依賴性之氣喘：320-640微公克/一天兩次
對於某些成人和青少年病患，使用劑量減至80微公克/一天一次，可能為一有效維持劑量。
兒童(6-11歲)建議劑量：
輕微至嚴重氣喘：80-160微公克/一天一次，或80微公克/一天兩次。

當Alvesco為一天投與一次時，比較建議在晚上投與，雖然在早上投與也是有效的，病患應依照醫師的指示，固定於早上或晚上投與。
投與Alvesco24小時內症狀會開始改善，一但病情控制後，Alvesco的給予劑量應依照個人情形，調整到可以維持良好氣喘控制的最低劑量。
由其他吸入性類固醇製劑轉為使用Alvesco之病患：
在之前的治療已良好控制氣喘之病患，投與Alvesco的初始建議劑量為CFC-BDP(BDP administered using CFC propellant)一天劑量的一半或等效的劑量，氣喘未能控制良好的病患，則建議以微公克對微公克的換算基礎由CFC-BDP轉換至上述所建議之每日最高劑量。Alveso在有閉鎖助器下(例如AeroChamber Plus™)皆可使用。
特殊病患族群：
老年人或肝腎功能受損的病人無需調整劑量。
長期使用口服類固醇治療的青少年和成年病患：
使用口服prednisone治療嚴重持續性氣喘的病人，Alvesco建議劑量為320至640微公克一天兩次。病患須在相當穩定的情形下，才能由使用口服類固醇轉用Alveso。先以高劑量的Alvesco(80-640微公克一天兩次)併用口服類固醇約10天，之後口服類固醇逐以每週少於2.5毫克/天之速度逐漸降至可能之最低劑量。

操作及使用指導：
病患應被指導如何正確地使用吸入劑。
如果要使用新的吸入劑或吸入劑已一個星期以上未使用的話，一開始須先對著空氣噴三次後才可使用。此劑型為就快噴霧劑。使用前無須搖晃。指導病患使用前要先拿掉吹嘴套子，再慢慢地儘可能的呼氣後，將吸入劑放入口中含住。慢慢地深深地吸氣的同時，按下吸入劑頂部，之後再將吸入劑移走，並屏住呼吸至少約10秒鐘的時間，最後慢慢地呼氣。這將套子裝回吸入器吹嘴上。
病患不能直接吞氣在吸入劑中。吹嘴需每個星期用乾的面紙或布清理乾淨。吸入劑不能用水清洗或放於水中。

禁忌：
對於Alvesco所含之任一成份過敏的病患不應使用。

特別警語和注意事項：
如同其他吸入性類固醇製劑，投與Alvesco於開放性或非開放性肺結核病患或因黴菌、細菌、病毒引起的呼吸道感染之病患時，需小心注意。
如同其他吸入性類固醇製劑，Alvesco不能用於治療氣喘迅速狀態（Status Asthmaticus），或須加強處置的急性氣喘發作的情況。
如同其他吸入性類固醇製劑，Alvesco並不能用於減緩急性氣喘症狀，此時需要投與短效型支氣管擴張吸入劑。建議病患應備有此類急救藥品。

嚴重性氣喘的病患是急性氣喘發作的高危險群。所以要定期評估氣喘控制狀況，包括了肺部功能測試。當病患使用短效型支氣管擴張劑來緩解氣喘的次數越多時，代表氣喘控制的狀況不好。若病患發現短效型氣管擴張劑效果越來越差或需要的使用次數多於平常時，需尋求醫療處置。在此情形下，病患的狀況需重新評估，並考慮給予抗發炎類物法療(如高劑量的Alvesco或投與一個療程的口服類固醇)。嚴重的氣喘惡化應依照標準醫療規範來處理。
吸入性類固醇製劑可能發生全身性的作用，尤其是在給予高劑量且長期使用之下，但這些作用發生的機會比口服類固醇來得小，可能的全身性作用，包括了腎上腺抑制、兒童和青少年的成長遲緩、骨質礦物質密度的下降、白內障和青光眼，所以將使用吸入性類固醇製劑的劑量調整到可以良好控制氣喘之最低有效維持劑量是非常重要的。

投與吸入性Alvesco的好處是可以將口服類固醇的需求減至最低。然而當病患由口服類固醇轉為使用Alvesco後，腎上腺功能受損的危險仍存在一段相當長的時間。且口服類固醇的副作用可能會持續一段時間。

在復擊性步態前，需經專業地評估病患腎上腺功能受損的程度。在緊急情況(如藥物或手術)與壓力產生情形下，要考慮到腎上腺功能不全的問題，並給予適當之類固醇治療。

當Alvesco治療氣喘反應不好或氣喘越來越惡化時，應增加吸入ciclesonide的劑量，若有感染情形發生，必要時可以給予全身性類固醇和/或抗生素治療。

由口服類固醇轉為Alvesco治療之病患：
口服類固醇依賴性之病患轉為使用Alvesco時，接下來的處理，是需要一段時間去特別注意因長期使用全身性類固醇治療所引起的腎上腺功能受損傷害的狀況。
長期或高劑量使用全身性類固醇的病人，可能會有腎上腺皮質抑制的現象。這些病人需定期監測腎上腺皮質功能，並小心地降低全身性類固醇的劑量。
約一個星期後，以降低prednisolone 1毫克/天或其等效劑量的速度，開始逐步停用全身性類固醇。
儘管呼吸功能有進步或維持與之前狀況一樣，有些病人在戒斷期仍會覺得莫名的不舒服。此時要鼓勵病患持續使用Alvesco來減斷全身性類固醇，除非已有腎上腺功能不全的徵狀出現。
若由口服類固醇製劑轉為使用Alvesco的病人仍有腎上腺皮質功能不全的情形時，病人須時時攜帶一張類固醇警示卡片，註明在有壓力(如氣喘惡化發作、胸腔感染、主要骨發症、手術、創傷等)的情況下，需要補充全身性類固醇。
以吸入性類固醇製劑替代全身性類固醇時，有時會使之前已利用全身性類固醇製劑控制好的過敏性疾病或眼疾惡化。當這些情形發生時，可以給予抗組織 或外用其他局部性的類固醇治療。
以Alvesco治療時不應突然中斷。
投與Alvesco後，若有喉頭發炎或支氣管收縮之自相矛盾的氣管收縮發生時，應立即給予殺入性短效型支氣管擴張劑，通常可以很快舒緩症狀。此時要對病人進行評估，若評估後益處大於潛在的風險，方可讓病人繼續使用Alvesco治療。但應時常注意到嚴重性氣喘與一般敏感性急性支氣管反應之間的相關性。
麥芒期嘯認病患是否正確使用吸入劑。以確保藥物有一致性地進入肺部。

交互作用：
在體外的研究數據顯示，CYP3A4是參與體內活性代謝物Ciclesonide M1代謝的主要酵素。
以Ciclesonide與 Ketoconazole作為強力的CYP3A4抑制劑的藥物相互作用研究中， 在穩定狀態下(steady state)， 活性代謝物M1的曝露量增長了約3.5倍，而Ciclesonide的曝露量卻沒有影響， 因此 應該避免併用強力CYP 3A4抑制劑(如ketoconazole,itraconazole, 及ritonavir 或nelfinavir)。除非效益勝於全身性類固醇副作用增加之風險。

懷孕與授乳：
在懷孕婦女中，Alveso沒有足夠和良好控制的研究。但ciclesonide經由吸入的方式進入體內後的血中濃度很低，因此預估胎兒曝露量是極小的。可能產生的生殖毒性也很低。Ciclesonide或其代謝物分泌到乳汁的方面尚未研究。

如同其他吸入性類固醇製劑，Alvesco不可用於懷孕或授乳的婦女上，除非有能證明對於母親本身的益處大過於對母親、胎兒或嬰兒本身產生的風險可使用。母親在懷孕階段發服用類固醇所生的嬰兒，須小心觀察是否有腎上腺機能不足的情形發生。

影響駕駛和操作機器能力：
Alveso對於駕駛和操作機器能力無任何影響。
副作用：
在臨床試驗中投與40-1280微公克/天的Alvesco， 約有5%的病人會有副作用產生。
大多數的案例為輕微的副作用，無須停用Alvesco。

Takeda

發生頻率 / 器官系統分類	常見 (1- 10%)	不常見 (>1/1,000 , <1/100)	罕見 (1/10,000 - 1/1,000)
心臟方面的異常			心悸**
胃腸消化系統的異常		噁心、嘔吐、味道不佳	腹瀉*、消化不良*
皮膚和皮下組織之異常		皮膚部位反應	
免疫系統的異常		皮膚部位乾燥	
血管性水腫、過敏			
感染和寄生蟲感染		口腔黴菌感染*	
神經系統的異常		頭痛*	
呼吸道、胸部和縱隔發生異常	逆理性氣管痙攣*	喜語障礙、吸入 &咳嗽*	
皮膚和皮下組織產生異常		皮疹和瘙疹	
血管的異常			高血壓

* 發生率接近於或較低於與安慰劑比較時
** 在臨床試驗中所觀察到的心悸症狀,大多有併用已知會造成心臟副作用之藥物 (如theophylline 或Salbutamol)。
投與Alvesco後可能會立即發生逆理性氣管痙攣 (Paradoxical bronchospasm)現象，這是所有吸入性類固醇特定的急性反應，可能與藥物本身，賦形劑或是定量吸入劑所含的氣化冷卻劑有關聯。重症案例則可能須考慮停用Alvesco。
吸入性類固醇也可能引起全身性的作用，尤其是在長期投與下可能會發生。可能產生之系統性副作用包含 庫欣式症候群、庫欣氏症表徵、腎上腺抑制、孩童或青春期的生長延緩、骨質密度降低、白內障及青光眼。
過量：
急性：
健康受試者可以忍受吸入單一劑量的Alvesco 2880微公克。吸入過量的Alvesco發生急性中毒的可能性很低，急性過量投與後無須特定的治療。
慢性：
長期給予1280微公克Alvesco的病患，沒有發現腎上腺抑制的臨床症狀。然而，若使用超過建議劑量持續一段時間後，並不能排除有某些程度的腎上腺抑制現象發生。需要去監測這些病患的腎上腺功能。若Alvesco使用過量，仍可在適當劑量下繼續治療以控制氣症狀。

藥理性質
藥物動力學性質
Alvesco*為以HFA-134a作為推進劑，乙醇作為溶液之噴霧劑，其已證實在不同劑量，噴出含量及全身性曝露量具有線性關係。
吸收：
在口服及靜脈注射放射性標記的ciclesonide後，結果顯示藥品相關物質的口服吸收不完全（24.5%）。Ciclesonide及它的活性代謝物由於高度之肝臟首選代謝效應(first pass metabolism)，口服生體可用率微乎其微（ciclesonide小於0.5%，活性代謝物小於1%）。根據γ射線閃爍攝影術(γ-scintigraphy)的研究，藥品在正常受試者及病患的肺部沈積皆大於50%。使用ciclesonide定量吸入劑後，藥品活性代謝物的全身性生體可用率也同樣大於50%。由於藥品活性代謝物的口服生體可用率小於1%，所以吸入的藥物經由食道被吞食的部分對全身性曝露量並無影響。
分佈：
根據在正常受試者的靜脈注射結果，ciclesonide的初始分佈相(initial distribution phase)很快速且與它的高親脂性一致。Ciclesonide及des-ciclesonide的分佈體積大約是2.9 L/kg，12.1 L/kg。Ciclesonide與人類血漿蛋白的結合率為99%，它的活性代謝物與人類血漿蛋白的結合率為98-99%，這個結果表示循環中的ciclesonide與它的活性代謝物幾乎完全與血漿蛋白結合，在全身循環中只有少部分未與血漿蛋白結合的藥物分子可以有進一步的藥效反應，此處可以解釋為何未出抑制下視丘—腦下垂體—腎上腺軸向（hypothalamic-pituitary-adrenal axis）的可能性很低
以老鼠為實驗對象的定量組織分佈試驗中，發現以放射性標定的ciclesonide對肺部有高度親和力，這個結果可歸因於生物活性代謝物和其與親脂性脂肪酸酯類結合物。
代謝：
Ciclesonide在肺部先被酯分解酶水解成生物活性代謝物。此活性代謝物之後主要在肝臟微粒體經CYP3A4做化水解成不具活性代謝物。Ciclesonide和des-ciclesonide的清除率分別是1.4 L/h，228 L/h，表示高度由肝臟排除，再者可在糞中偵測到活性代謝物與脂肪酸酯類結合物，此步驟為可逆的，會增加活性代謝物於標的器官的滯留時間。
排泄：
Ciclesonide在口服及靜脈注射後主要經由糞便排除，表示它的主要排除路徑是經由膽汁排除。

在病患的藥物動力學特質：
氣喘病患：
ciclesonide在輕微氣喘病患與健康受試者之間在藥物動力學上並無差異。
腎臟或肝臟功能受損病患族群：
根據從老人及肝臟功能受損的病患得到的藥物動力學性質，這些族群不需要做劑量調整。
由於活性代謝物很少由腎臟排除，所以未在腎臟功能受損病患做研究。
孩童
在全關研究本品投與在4到11歲氣喘病患的臨床安全性及有效性試驗中，取得53個的血清樣本並進行藥物動力學分析，觀察到des-ciclesonide藥物動力學性質在孩童與成人之間相似。

藥效學性質
Ciclesonide的對肝上腺皮質素受體親和力低。當由口腔吸入後，ciclesonide會在肺部經酵素代謝轉化為具抗發炎活性的主要活性代謝物(des-ciclesonide。
在3個臨床實驗中，發現ciclesonide對接甘酸單磷酸鹽高敏感度的病人會降低其呼吸道的敏感度。在另一個實驗中，在吸入生過敏原反應試驗前先給予ciclesonide七天，會明顯減弱初期及末期過敏反應，以吸入式ciclesonide治療也顯示可以降低發炎細胞（嗜伊紅血球）增生及發炎介質所誘導出的痰。
在一活性藥物及安慰劑控制的對照試驗中，比較200個接受七天療程的成年氣喘病患的24小時血漿皮質醇由級下面積（plasma cortisol AUC），發現收到Alvesco®320, 640, and 1280 微公克/天 的病患其24小時血漿皮質醇曲線下面積之平均值（ AUC ss/24小時）分別比給安慰劑的病患少11%，10%，11%(p ≥ 0.05)。每天給予880/1000微公克及1760/2000微公克（ex-actuator/ex-valve） 的fluticasone propionate，發現血漿皮質醇濃度明顯的比使用安慰劑組分別降低29%(p<0.001)及59% (p<0.001)，且皮質醇濃度經統計也較使用Alvesco®治療後明顯地降低（至少 p<0.05）。

臨床前安全數據
非氯氟碳化物推進劑HFA-134a已被Committee of Proprietary Medicinal Products (CPMP)認可為合適的定量吸入劑中之氟氯碳化物推進劑取代品。
Ciclesonide之臨床前的數據顯示在安全性藥理、重複劑量毒性、基因毒性、生育力及致癌性試驗上對人類都沒有明顯的危害。在生殖毒性的動物實驗中顯示出Ciclesonide如同其他glucocorticosteroids一樣會導致兔子畸胎產生（唇顎裂、骨骼畸形）。但是這些動物試驗的結果並未顯示與投與人類之建議劑量有關。

藥劑性質
組成
活性物質：ciclesonide
非活性物質：乙醇、norflurane (HFA-134a)
配伍禁忌
無
儲存注意事項
容器內含增壓液體，請於室溫下儲存。
請勿刺穿容器。

國外許可證持有者：
Takeda GMbH；BYK-Golden Strasse 2, D-78467 Konstanz Germany
美証製造廠：3M Health Care Limited,
廠址：Derby Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5SF, UK
儲存期限：請看外包裝
版本修立日期：10 Jun 2009

製造廠：3M Health Care Limited
廠 址：Derby Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5SF, UK
藥 商：和慶生技藥業股份有限公司
地 址：台北市敦化北路311號
2013.05.14

TWN 1J0413/6088603 620603205