

氣舒痰[®]液2毫克/毫升(印尼廠)

Bisolvon[®] Solution 2mg/ml



衛署藥輸字第025729號

成分

每毫升含2毫克 N-cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)amine hydrochloride (= bromhexine hydrochloride)

賦形劑：tartaric acid, methyl paraben, purified water

藥理性質

Bromhexine為生藥主成分vasicine之合成衍生物。臨床前試驗顯示可增加支氣管分泌物漿液的比例，bromhexine 可減少痰液黏稠度及活化呼吸道纖毛上皮細胞(即增加黏液纖毛的清除力)而加強痰液的清除。臨床試驗中更顯示bromhexine在支氣管部位具有溶解痰液及刺激漿液分泌作用，進而促進排痰並緩解咳嗽。在使用bromhexine後，抗生素(如amoxicillin, erythromycin, oxytetracycline)在痰及肺部支氣管分泌物濃度會增加。

藥物動力學

吸收

Bromhexine可迅速且完全地被腸胃道吸收。口服固體制劑與液體制劑後之生體可用率相似。BISOLVON錠劑與液劑之絕對生體可用率分別為 $22.5\pm 8.5\%$ 及 $26.8\pm 13.1\%$ 。

首渡代謝(first pass metabolism)的量約為75-80%。

與食物同服，會增加bromhexine血漿濃度。

分佈

靜脈注射後，bromhexine會迅速且廣泛地分佈至全身，平均分佈體積(V_{ss})可達 $1209\pm 206L$ (19L/Kg)。曾研究靜脈注射(8毫克,16毫克)及口服(32毫克, 64毫克)後，在肺部組織的分佈(支氣管與肺實質組織)。經口服投予，投藥2小時後，肺部組織的濃度比細支氣管-支氣管組織中的濃度高出1.5-3.2倍，而肺實質組織中的濃度則比血中濃度高出2.4至5.9倍。

經靜脈注射投予，投藥2小時後的肺部組織濃度比細支氣管-支氣管組織中的濃度高出4.2-4.5倍，而肺實質組織中的濃度則比血中濃度高出4.0至5.7倍。原型的bromhexine 95%與血漿蛋白質結合(非限定結合)。

代謝

Bromhexine 幾乎完全被代謝成多種氫氧化代謝物及dibromanthranilicacid。所有代謝物及bromhexine

本身大部分可經結合形成N-尿苷酸化合物及O-尿苷酸化合物。其代謝模式未曾因sulphonamide, oxytetracyclin或erythromycin而改變，因此與CYP450 2C9或3A4相關的交互作用不可能發生。

排除

Bromhexine是具高度抽提率(high extraction ratio)的藥物，靜脈注射後在肝臟血流範圍843-1073 mL/min下，有高的個體內及個體間差異(變異係數>30%)。服用有放射標記之bromhexine後，約97.4±1.9%有放射性劑量由尿排出，少於1%以原型化合物排出。Bromhexine血漿濃度呈現多重指數(multiexponential)下降。給與單次口服劑量8-32 mg後，末相之排除半衰期(terminal elimination half-life)介於6.6至31.4小時。給與靜脈注射15-100 mg，末相之排除半衰期介於7.1至15.4小時。由相關的半衰期預測多次劑量藥動學約1小時，所以多次劑量後，未見顯著藥物蓄積(藥物蓄積因子為1.1)。

一般

Bromhexine在劑量範圍為8-32 mg口服給予與15-100 mg靜脈注射，呈現與劑量成比例之藥物動力學。Bromhexine尚未有年老或腎或肝功能不全病人之藥動學資料，但長期臨床使用經驗，bromhexine對這族群尚未有藥物安全之影響。

與ampicillin, oxytetracycline同時服用，bromhexine的藥動學不受影響。依據過去經驗的比較，bromhexine 與erythromycin也不曾發生相關之交互作用。目前並未有與口服抗凝血劑及digoxin之交互作用的研究報告，由於藥物已長期上市使用，至今尚未有相關交互作用報告，顯示應與這類藥物並無交互作用之可能性。

適應症

祛痰

用法用量

本藥須由醫師處方使用。

溶液8毫克/4毫升 (= 60滴)。

口服

成人及14歲以上兒童：每次4 - 8毫升，每日三次。

6 - 14歲兒童：每次4毫升，每日三次。

6歲以下兒童：每次2毫升，每日三次。

開始治療時，成人每日總劑量可能需要增至48毫克。

吸入(使用噴霧裝置)

吸入前建議將溶液溫熱至體溫，對於患有支氣管氣喘之病人，吸入治療前需先實行其通常之支氣管解痙治療。

成人及6歲以上兒童：每次4毫升，每日兩次。

2 - 6歲兒童：每次2 - 4毫升，每日兩次。

2歲以下兒童：每次2毫升，每日兩次。

溶液需以生理食鹽水以1:1的比例稀釋，為了避免混合溶液發生沈澱，混合後請立刻使用。吸入與口服合併治療可加強效果，尤其適用於治療初期需迅速達到完全效果之病人。

注意

正以bromhexine治療的病人，痰量排除會增加。用於急性呼吸道適應症時，若症狀在治療期間未能改善或惡化，應儘速尋求醫療諮詢。

禁忌

已知對bromhexine或製劑中其他賦形劑過敏者。

注意事項

有極少數的報告指出，發生如：多形性紅斑(erythema multiforme)、史蒂文生氏-強生症候群(Stevens-Johnson syndrome<SJS>及毒性表皮壞死溶解症(toxic epidermal necrolysis<TEN>)、急性廣泛性發疹性膿胞症(acute generalized exanthematous pustulosis<AGEP>)等嚴重皮膚損害，與使用祛痰劑，如含bromhexine hydrochloride成分藥品有時間關聯性，但這些案例通常與病人的潛在疾病及/或併用藥物有關。此外，在該等嚴重皮膚不良反應的早期階段，病人可能先出現類似流感的非專一性前兆症狀(如：發燒、身體感覺疼痛、鼻炎、咳嗽及喉嚨痛)。若受這些類似流感之非專一性前兆症狀的誤導，一開始可能會使用咳嗽及感冒藥來作症狀治療。因此，如果皮膚或黏膜出現新的傷口，須立刻尋求醫療諮詢並停藥。

交互作用

在臨床上未有與其他藥物有不利之交互作用的報告。

生育力、懷孕及哺乳

懷孕

於懷孕婦女使用bromhexine的相關資料仍極有限。

在生殖毒性方面，動物研究未顯示bromhexine具有直接或間接的有害作用。

但為了謹慎起見，最好避免於懷孕期間使用BISOLVON。

哺乳

目前還不清楚bromhexine/代謝物是否會分泌至人類乳汁。

現有的動物藥效學/毒理學資料顯示，bromhexine會分泌至乳汁。

無法排除此藥物對哺乳嬰兒可能具有危險性。

不可於餵哺母乳期間使用BISOLVON。

生育力

尚未就BISOLVON對人類生育力的影響進行研究。

根據現有的臨床前經驗，並無跡象顯示bromhexine對生育力可能具有影響。

對駕駛與機器操作能力的影響

尚未就BISOLVON對駕駛與機器操作能力的影響進行研究。

副作用

免疫系統疾病：

罕見：過敏反應(hypersensitivity reactions)

頻率未知：過敏性反應(anaphylactic reactions) (包括：過敏性休克、血管性水腫、瘙癢症)、支氣管痙攣

皮膚及皮下組織疾病：

罕見：皮疹、蕁麻疹

頻率未知：嚴重皮膚不良反應(包括：多形性紅斑、史蒂文生氏-強生症候群/毒性表皮壞死溶解症、急性廣泛性發疹性膿胞症)

胃腸障礙：

噁心、嘔吐、腹瀉及上腹部疼痛。

過量

尚未有用於人類之特定的過量症狀被報告。

根據意外過量(accidental overdose)及/或藥物失誤報告所觀察到的症狀，與在BISOLVON推薦劑量下已知的副作用一致，這些症狀有可能需要症狀治療。

毒物學

Bromhexine hydrochloride的急性毒性低，口服的LD50在大鼠大於5 g/kg，兔子大於4 g/kg，狗大於10 g/kg，新生大鼠則大於1 g/kg。而大鼠腹腔內注射之LD50大於2 g/kg。糖漿劑在小鼠與大鼠的LD50大於10 mg/kg。在這些劑量中並未有特定的臨床毒性徵狀被發現。在一超過5週之口服重複劑量毒性研究中，老鼠對bromhexine hydrochloride 的耐受劑量為200 mg/kg (不造成任何不良副作用的劑量，no observed adverse effect level "NOAEL")，而劑量達2000 mg/kg時死亡率高。存活的少數動物被發現有可逆性肝重量及血清中膽固醇增加。大鼠對25 mg/kg的劑量有超過26或100週耐受力，而劑量達500 mg/kg時，大鼠會發生全身性痙攣與死亡。且因為空泡改變而使肝小葉中心細胞增大。由另一兩年的研究中證實劑量達100 mg/kg時，其耐受性良好，而達400 mg/kg時，少數動物偶而會發生全身性痙攣。狗可以忍受口服100 mg/kg的劑量超過兩年(NOAEL 不造成任何不良副作用的劑量)。大鼠對於BISOLVON 糖漿(0.8 mg/ml)在劑量達20 ml/kg時，其耐受性良好。但曾有一例發生可逆性肝小葉中心的單純性脂肪改變。給予狗8毫克肌肉注射6週，無注射部位之局部過敏或全身毒性。對兔子及狗，動脈注射bromhexine 單劑量4毫克，其耐受性佳。兔子肌肉注射後造成之傷口與注射生理食鹽水後的傷口相近。體外試驗顯示1毫升注射液與0.1毫升人血混合時，有溶血反應。Bromhexine hydrochloride 在妊娠階段II (Segment II) 中，口服劑量達300 mg/kg (大鼠)及200 mg/kg (兔子)，並未發生胚胎毒性及畸胎。在階段I (Segment I)劑量達300 mg/kg，其生育力也未受損。在出生前後及出生後發育階段III 中，不造成任何不良副作用之劑量為25 mg/kg。Bromhexine hydrochloride 在細菌突變測定(bacterial

mutation assay) 及小鼠骨髓微細胞核試驗(mouse bone marrow micronucleus test) 顯示無遺傳突變的潛在性。由一個兩年的研究顯示給予大鼠劑量400 mg/kg·狗達100 mg/kg時·Bromhexine hydrochloride 未發生致癌性。

包裝

溶液(供口服或吸入用·2毫克/毫升)：4 – 4000毫升棕色玻璃瓶裝。

請存放於30°C以下。請存放於兒童伸手不及處。

製造廠：PT. Boehringer Ingelheim Indonesia

廠址：Jl. Lawang Gintung No. 89, Bogor, Indonesia

藥商：賽諾菲股份有限公司

地址：台北市信義區松仁路3號7樓

Reference: CCDS v1, 19-Sep-2019