

冠喘衛[®]單一劑量吸入液 Combivent[®] UDV Inhalation Solution

衛署藥輸字第 023357 號

成分

每單一劑量吸入液(2.5 ml/瓶)含

(8r)-3 α -hydroxy-8-isopropyl-1 α H, 5 α H-tropanium bromide (\pm)-tropate monohydrate (= ipratropium bromide monohydrate) 0.52 mg 相當於

ipratropium bromide anhydrous 0.5 mg

di[(RS)-2-tert-butylamino-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)ethanol] sulphate (= salbutamol sulphate) 3.01 mg 相當於 salbutamol base 2.5 mg

賦形劑

氯化鈉、鹽酸、純水

性質

藥物分類：擬交感神經劑與抗乙醯膽鹼類藥物合併療法，用於阻塞性呼吸道疾病。

解剖學治療學化學分類系統編碼 (ATC Code)：R03AL02

作用機轉與藥效學

Ipratropium bromide 為四級銨鹽化合物，具有抗乙醯膽鹼性質，能解除副交感神經作用(parasympatholytic)。非臨床試驗顯示 ipratropium bromide 能拮抗迷走神經所釋出之傳遞物質”乙醯膽鹼”(acetylcholine)的作用而抑制迷走神經所調節的反射作用。乙醯膽鹼由迷走神經釋出，抗膽鹼藥物抑制此現象，能與支氣管平滑肌上的毒蕈接受體作用，而使細胞內之 Ca⁺⁺濃度增加。釋出 Ca⁺⁺之作用的媒介為由 IP3 (三磷酸肌醇)與 DAG (二醯基甘油)所構成的二級訊息傳遞系統。

Ipratropium bromide 吸入後，其支氣管擴張作用主要是局部且特定作用於肺部而非全身。

Salbutamol sulphate 為一 β_2 擬交感神經劑(beta 2-adrenergic agent)，作用於呼吸道之平滑肌使其鬆弛。Salbutamol 可鬆弛所有氣管及支氣管平滑肌，拮抗所有支氣管收縮而具保護作用。

COMBIVENT 含有 ipratropium bromide 及 salbutamol，可以同時產生加成

作用在肺部之毒蕈鹼接受體與 β_2 腎上腺素激性接受體(adrenergic receptor)上，使支氣管舒張，其作用比任何單一成分效果更好。

臨床試驗

對患有可逆性支氣管痙攣病患進行有對照組之研究，顯示 COMBIVENT 之支氣管擴張療效大於其任一成分，但不會增加其不良反應。

兒科族群

COMBIVENT 目前尚未在兒科族群進行試驗。

藥物動力學

Ipratropium

靜脈注射，口服給藥，吸入給藥後 Ipratropium (原型成分)的累積腎臟排泄量(0-24 小時)分別為給藥劑量的 46%、<1%、及吸入劑量 3-4%。根據這些數據，ipratropium bromide 之口服劑量與吸入劑量的生體可用率分別約為 2%與 7 至 9%。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。

ipratropium 的分布，排除的藥動參數乃藉由靜脈注射後的血漿濃度計算而得。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非臨床試驗發現，屬於四級胺化合物的 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，放射綫標幟導物 (包括原型成分與所有代謝物)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%。在靜脈注射後之放射綫標幟導物，主要的排泄途徑為腎臟。放射綫標幟導物(原型成分與代謝物)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不具活性。

Salbutamol

Salbutamol 經口吸入後無論是在氣道或吞入的部分均可迅速且完全地被吸收，且口服吸收的生體可用率約為 50%。吸入 COMBIVENT 之後，salbutamol 可於 3 小時內達到 492 pg/ml 的平均最高血中濃度。在單次吸入投予之後，約有 27%的口含器劑量會以原型排泄 24 小時累積尿液中。藥動參數乃藉由靜脈注射後的血漿濃度計算而得。其表面分佈體積(V_Z)約為 156 升(≈ 2.5 升/公斤)。只有 8%的藥物會與血漿蛋白結合。Salbutamol 可穿透腦血管障壁，其濃度大約為血漿濃度的 5%。平均終端半衰期約為 4 小

時，平均總廓清率為 480 毫升/分鐘，且平均腎臟廓清率為 291 毫升/分鐘。Salbutamol 會以共軛結合的方式被代謝成 salbutamol 4'-O-sulphate。

Salbutamol 的 R(-)鏡像異構物(levosalbutamol)較易被代謝，因此也會比 S(+)鏡像異構物更快自體內清除。靜脈注射之後，尿液排泄會在約 24 小時後完成。大部份的劑量會以原型排出體外(64.2%)，有 12.0%會以硫酸鹽結合物的型態排出體外。口服投予之後，經由尿液排泄的原型藥物與硫酸鹽結合物分別相當於投予劑量的 31.8%與 48.2%。

Ipratropium bromide 與 salbutamol sulphate 合併投予並不會增加個別的全身性吸收，而且 COMBIVENT 療效加成是因為吸入後兩種主成分對肺部的局部作用相加所致。

適應症

用於治療阻塞性呼吸道疾病併發的可逆性支氣管痙攣需要一種以上支氣管擴張劑治療者。

用法用量

本藥需由醫師處方使用。

由於兒童方面的資料不足，因此 COMBIVENT 並不適用於兒童病患。

目前尚未針對肝功能或腎功能不全的患者進行過 COMBIVENT 的研究。對此類患者使用本品時應謹慎。

應告知患者，如果發生急性或快速惡化的呼吸困難症狀，且額外吸入 COMBIVENT 也無法產生適當的改善效果時，應立即向醫師或最近的醫院諮詢。

若病人需要持續使用高於建議劑量的 COMBIVENT 來控制症狀，則醫師應審視病人的治療計畫。

治療氣喘時，應考慮合併使用抗發炎藥物。

以下的 COMBIVENT 劑量為成人(包括老年病患)的建議劑量：

COMBIVENT 單一劑量吸入液可經由適當的噴霧機或間歇性的正壓呼吸器給藥。

應在醫療人員的監督下開始及給予治療，例如在醫院中。在特殊情況下(症狀嚴重或需要較高劑量，且曾有使用經驗)，若低劑量速效β-促效支氣管擴張劑已無法有效緩解氣喘時，於諮詢治療經驗豐富的醫師之後可考慮居家治療。

使用單一劑量瓶吸入液進行治療，務必從最低建議劑量(1UDV)開始。在極嚴重的情況下，可能需要兩單位劑量才能緩解症狀。症狀獲得充分緩解時應停止給藥。

治療急性發作

對大多數病人，一瓶單一劑量吸入液即可迅速緩解症狀。

情況嚴重的病人，若一瓶單一劑量吸入液無效，可能需要投予第二瓶單一劑量吸入液，但在這些情況下，病患應立刻諮詢醫師或前往就近的醫院。

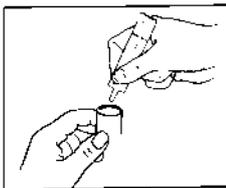
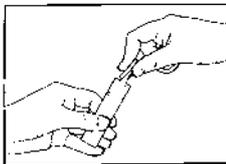
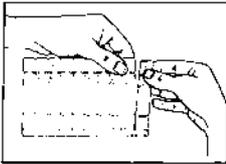
持續性治療

每次一瓶單一劑量，每日三至四次。

用法

單一劑量吸入液只可用適當噴霧機以吸入方式使用，不可口服或注射。

單一劑量瓶的內容物並不須稀釋即可用於噴霧給藥。



1. 根據醫師或製造廠指示，準備好噴霧機來充填藥品。
2. 打開鋁箔包裝並撕下一個單一劑量瓶。
3. 用力旋轉頂部以打開單一劑量瓶。
4. 將單一劑量瓶的內容物擠入噴霧器的藥槽中。
5. 裝妥噴霧機，並依照指示使用。
6. 使用完畢後將藥槽中的殘留液體丟棄，依照指示清潔噴霧器。

因為單一劑量瓶中不含有保存劑，所以打開後瓶中的內容物需很快用完。每次用藥均需使用新的小瓶，以避免被微生物感染。所以使用後剩餘部份、已開或單一劑量瓶已損壞者需丟棄。

絕不可將 COMBIVENT 吸入性溶液與其他藥物混合於同一噴霧機中。

禁忌

COMBIVENT 禁用於：

- 肥大阻塞性心肌病變或心搏過速性心律不整的患者
- 已知對 atropine 或其衍生物或對本品之任何其它成分過敏的患者。

特別注意

過敏

使用 COMBIVENT 後可能立即發生過敏，如：蕁麻疹、血管性水腫、皮疹、支氣管痙攣以及口咽部水腫。

逆理性支氣管痙攣

如同其他吸入性藥物，COMBIVENT 可能會造成致命性的逆理性支氣管痙

攣。發生時，應立即停用 COMBIVENT 並改用其他療法。

眼科併發症

曾有個別案例，ipratropium bromide 噴霧劑單獨使用或與一種腎上腺素 β_2 -促效劑合用時，若不慎進入並接觸眼睛，會發生眼部併發症，如：散瞳、眼內壓升高、窄角性青光眼、眼痛。

眼睛痛或不舒服、視力模糊、視界出現光暈或有色彩、伴隨因結膜充血而造成的紅眼、角膜水腫等可能是窄角性青光眼的症狀。若有任一項以上的上述症狀發生，應立即使用縮瞳劑治療並請教醫師。

必須指示病人正確地使用 COMBIVENT，並避免讓溶液或灰塵進入眼睛。可能罹患青光眼的病患使用時，須特別告知其注意保護眼睛。建議利用含口器投予 COMBIVENT 單一劑量瓶 (UDV) 吸入液，若沒有含口器，則可使用噴霧器的面罩。

全身性作用

COMBIVENT 使用於下列情況下，且劑量超過推薦劑量時，應謹慎評估其使用益處勝過危險時，方得使用：

未完全控制病情之糖尿病、最近患有心肌梗塞、嚴重心臟或血管病變、甲狀腺機能亢進、親鉻細胞瘤、可能罹患窄角性青光眼、前列腺肥大或膀胱頸阻塞。

心血管作用

使用擬交感神經作用劑(包括 COMBIVENT)時可能會出現心血管影響。

從一些上市後的資料及發表的文獻證據顯示 salbutamol 與引起心肌缺血有關，但相當罕見。對於正接受 salbutamol 治療呼吸道疾病又合併嚴重心臟疾病(例如：缺血性心臟病、心搏過速或嚴重的心臟衰竭)的病人，須告知若出現胸痛或心臟病惡化的其他症狀，應尋求醫師的建議。應審慎評估呼吸困難及胸痛這類的症狀，因為它們可能是呼吸道問題所致，也可能是心臟問題所致。

低血鉀症

β_2 -作用劑可能會造成嚴重的低血鉀症，此外，缺氧會使低血鉀症惡化。此時建議監測血清鉀濃度。

胃腸道蠕動障礙

纖維囊腫的病人可能更容易發生胃腸道蠕動障礙。

呼吸困難

若發生急性且快速惡化的呼吸困難，患者應立即就醫。

干擾實驗室檢驗或其他診斷測量

使用 COMBIVENT 可能會使非臨床物質濫用的檢驗因 salbutamol 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)。

藥物交互作用

長期併用 COMBIVENT 和其他抗乙醯膽鹼類藥物尚未經過試驗。因此不建議長期併用 COMBIVENT 和其他抗乙醯膽鹼類藥物。

同時使用β-擬交感神經劑、黃嘌呤衍生物及抗乙醯膽鹼類藥物可能增加 COMBIVENT 的副作用。

β₂-擬交感神經作用劑(beta-adrenergic agonists)所引發之低血鉀症機率會因併用黃嘌呤衍生物、皮質類固醇及利尿劑而增加，尤其是患有嚴重的呼吸道阻塞患者應特別注意。

低血鉀症會造成使用 digoxin 之患者易發作心律不整。

這種情況下，建議監測患者血漿中鉀離子的濃度。

與β-阻斷劑併用時可能會大幅降低支氣管擴張的效果。

單胺氧化酶抑制劑(monoamine oxidase inhibitor)及三環抗鬱藥會使β₂-擬交感神經作用劑的作用增強，併用時須小心。

含鹵素原子的吸入性碳氫麻醉劑，如：halothane、trichloroethylene 及 enflurane 會加強β-作用劑的心血管作用。

生育力、懷孕與哺乳

懷孕

懷孕期間使用 COMBIVENT 的安全性尚未建立。應注意 COMBIVENT 會抑制子宮收縮。在確定或疑似懷孕期間，如果要使用 COMBIVENT，必須將治療的效益與對未出生之嬰兒所可能造成的危害放在一起權衡得失。通常懷孕期間用藥需加以觀察，尤其是懷孕第一期。

就 ipratropium bromide 而言，在非臨床試驗中，吸入給藥或鼻內給藥較人類建議劑量高得多的劑量之後，並未發現任何胚胎毒性作用或致畸作用。就 salbutamol sulphate 而言，非吸入給藥的非臨床試驗並未發現任何直接或間接的有害影響，除非吸入劑量超過人類每日最高建議劑量 (MRHDD)(參見毒物學)。

哺乳

目前並不確知 ipratropium bromide 與 salbutamol sulphate 是否會分泌至乳汁中。一般認為 iprotropium bromide 不會在嬰兒體內到達有意義的濃度，尤其是以吸入方式給藥時。但是哺乳母親使用 COMBIVENT 時，仍須謹慎。

生育力

目前尚無任何探討使用 COMBIVENT 對人類生育力之影響的研究。不管是併用 ipratropium bromide 及 salbutamol sulphate，或是兩種併用成分中的任一種，目前都沒有生育力方面的臨床資料。以 ipratropium bromide 及 salbutamol 所進行的非臨床試驗並未發現任何生育力方面的不良影響(參見毒物學)。

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 COMBIVENT 治療期間可能會出現如暈眩、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 COMBIVENT 的抗乙醯膽鹼作用及 β_2 擬交感神經作用。和所有的吸入治療藥物一樣，COMBIVENT 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頭痛、咽喉刺激感、咳嗽、口乾、胃腸道運動障礙(包括便秘、腹瀉及嘔吐)、噁心、以及暈眩。

免疫系統障礙：

過敏性反應

過敏性反應過度

代謝及營養障礙：

低鉀血症

精神障礙：

精神緊張

精神障礙

神經系統障礙：

頭痛

震顫

眩暈

眼睛障礙：

視力調節障礙

角膜水腫

青光眼

眼內壓上升

散瞳

視力模糊

眼痛

結膜充血

光暈

Ipratropium bromide 噴霧劑，單方或與 β_2 -交感神經興奮劑合併的複方，若不慎噴入眼睛，都曾有病例發生上述眼睛併發症。

心臟障礙：

心悸

心跳過快

心律不整

心房纖維顫動

上心室心跳過速

心肌缺血

呼吸、胸及縱膈障礙：

咳嗽

發聲困難

咽喉乾燥

支氣管痙攣

異常性支氣管痙攣

喉痙攣

咽部水腫

胃腸障礙：

口乾

噁心

咽喉刺激感

腹瀉

嘔吐

便秘

胃腸道運動障礙

嘴水腫

口腔炎

皮膚及皮下組織障礙：

皮膚反應，如

- 發疹

- 搔癢
- 蕁麻疹

血管性水腫

多汗

骨骼肌肉及結締組織障礙：

肌肉痙攣

肌肉無力

肌痛

腎臟及泌尿障礙：

尿滯留

一般障礙及投與部位的狀況：

無力

檢查發現：

舒張壓降低

收縮壓上升

過量

症狀

過量主要與 salbutamol 有關。

過量時所產生的症狀即為β-擬交感神經刺激過度時的症狀，最常見的有心跳過速、心悸、震顫、高血壓、低血壓、低血鉀症、脈壓變寬、心絞痛、心律不整與發熱。代謝性酸中毒曾發生於 salbutamol 過量。

Ipratropium bromide 過量時的症狀有口乾、視力調節障礙等，由於其治療劑量範圍寬，且只有局部使用，因此其症狀輕微且短暫。

治療

應停止 COMBIVENT 治療。應考慮監測酸鹼值及電解質。

對嚴重者給予鎮靜劑與安神劑。

β-受體阻斷劑，特別是選擇性β₁受體阻斷劑，適合為特定的解毒劑，但需考慮其可能增加支氣管阻塞，所以對支氣管氣喘病患，劑量需小心調整。

毒物學

對大鼠與狗投與單一吸入劑量的 COMBIVENT 觀察其急性毒性，技術上所能投與的最高劑量(ipratropium bromide/salbutamol)大鼠為 887/5397 mcg/kg，狗 164/861 mcg/kg，在此最高劑量下並無全身性毒性，且局部耐受性良好。靜脈注射後的大約半數致死量(LD₅₀)係依個別成分來計算，視測試

動物(小鼠、大鼠、狗)而定，ipratropium bromide 的 LD₅₀ 為 12 ~ 20 mg/kg，salbutamol sulphate 的 LD₅₀ 為 60 ~ 73 mg/kg。

有兩個為期 13 週，針對大鼠及狗測試 ipratropium bromide 與 salbutamol sulphate 併用時其吸入毒性的研究顯示心臟為標的器官。給予大鼠 ipratropium bromide/salbutamol sulphate 劑量範圍為 34/197 ~ 354.5/2604 mcg /kg/day 時，心臟的重量有增加的現象，但與劑量無關，且沒有任何相關的病理變化。狗的投與劑量則為 ipratropium bromide/salbutamol sulphate 32/198 ~ 129/790 mcg /kg /day，其心跳速率稍微增加，劑量較高時，可觀察到左心室乳頭肌出現癍痕及/或纖維化，有時會伴隨有礦質化。

上述試驗中的發現皆為β-擬交感神經劑 (如 salbutamol)的已知作用。

Ipratropium bromide 的毒性也熟知多年，為典型的抗乙酰膽鹼的作用，如：黏膜乾燥、散瞳，在狗則會出現乾性角膜結膜炎(乾眼)，並會減少大鼠胃腸道之張力及抑制胃腸道蠕動。

曾對 COMBIVENT 個別的主成分研究其生殖毒性，皮下注射高劑量的 salbutamol sulphate (從相當於吸入給藥之 MRHDD 的劑量[以 mg/m² 為比較基礎]開始)會造成小鼠裂顎畸形，不過，這種情形也出現於投與其他β-擬交感神經興奮劑之後，或被認為由於全身性壓力引起母體的皮質脂酮 (corticosterone)濃度上升，與其他動物物種無關。除了上述的發現，這些針對 salbutamol sulphate 及 ipratropium bromide 所做的研究得到的結果不論是對胚胎、胎兒或年幼的哺乳動物，都屬於母體毒性的範圍。Ipratropium bromide 口服劑量高達 50 mg/kg 時(大約是 MRHDD 的 3,400 倍，單位為 mg/m²)，也不會影響雄性或雌性大鼠的生育力。大鼠使用 salbutamol 的生殖試驗無證據顯示生育力受損。

兩種個別成分都曾進行過多項體內與體外基因毒性試驗。這些試驗均顯示 salbutamole sulphate 與 ipratropium bromide 沒有致突變性。此外，COMBIVENT 在體外分析中也未呈現任何基因毒性作用。

Salbutamol sulphate 與 ipratropium bromide 皆曾個別作過數個致癌性研究。當大鼠口服 salbutamol sulphate 劑量較吸入投予之 MRHDD 高出 20 倍以上時，其卵巢系膜出現平滑肌瘤的機會增加，但此情形未見於小鼠、倉鼠與狗。若同時服用β-拮抗劑可防止平滑肌瘤的生成。上述情形只和生物種類有關，且無臨床相關性，因此，salbutamol sulphate 的臨床使用並不受限制。小鼠與大鼠口服 ipratropium bromide 並無致腫瘤性。

沒有證據顯示 COMBIVENT 與其他個別活性成分會造成免疫毒性。

包裝

單一劑量吸入液小瓶。

100 小瓶以下盒裝。

貯存

請存放於兒童伸手不及處！

請存放於 30°C 以下的環境！

請避光貯存！

製造廠/廠址

Laboratoire Unither

Espace Industriel Nord

151, rue André Durouchez

CS 28028

80084 AMIENS Cedex 2

FRANCE

國外許可證持有者

Boehringer Ingelheim International GmbH

Ingelheim am Rhein, Germany

藥商

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

台北市民生東路三段 49/51 號 12 樓

20150526