

定喘樂[®]單一劑量吸入液 0.5 毫克/2 毫升
Atrovent[®] Nebuliser Solution 0.5 mg/2 ml in Unit Dose Vials

衛署藥輸字第 018863 號

成分

每單一劑量吸入液(2 毫升)含 (8r)-3 α -hydroxy-8-isopropyl-1 α H,5 α H-tropanium bromide (±)-tropate monohydrate (= ipratropium bromide) 522 mcg 相當於 ipratropium bromide anhydrous 500 mcg

賦形劑

sodium chloride, hydrochloric acid, purified water

藥理性質

藥物類別：抗膽鹼性藥物。

ATC 代碼：R03BB01

作用機轉

ATROVENT (ipratropium bromide)為四級銨鹽化合物，具有抗乙醯膽鹼的性質 (anticholinergic)，能消除副交感神經作用(parasympatholytic)。非臨床的研究顯示 ATROVENT 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。乙醯膽鹼能與位於支氣管平滑肌的毒蕈鹼性接受體 (muscarinic receptor)作用，而增加鈣離子(Ca⁺⁺)的濃度，抗膽鹼激素的藥物則可抑阻此現象。

鈣離子(Ca⁺⁺)的釋放係由 IP₃ (肌醇三磷酸[inositol triphosphate])與 DAG (二醯基甘油 [diacylglycerol])等第二傳訊物質(second messenger)所媒介。

吸入 ATROVENT (ipratropium bromide)之後產生的支氣管擴張作用，主要局限於肺部，而非全身性作用。

非臨床及臨床的研究證實 ATROVENT (ipratropium bromide)不會影響呼吸道黏膜之分泌、黏膜纖毛之清潔作用或氣體交換。

臨床試驗

針對慢性阻塞性肺疾(慢性支氣管炎及肺氣腫)併發支氣管痙攣之病人的為期 85-90 天的有對照組的研究，顯示本藥能在 15 分鐘內顯著改善肺功能，在 1 至 2 小時內可達最大效應，且療效能持續達 4-6 小時。

在對成人的研究中，已顯示 ATROVENT 之支氣管擴張作用，可治療氣喘所併發之急慢性支氣管痙攣。

在這些研究，ATROVENT 多半與吸入性 β 作用劑併用。

藥物動力學

吸收

ATROVENT 的療效是直接局部作用於呼吸道所產生。支氣管擴張作用之時間與全身性作用藥動力學並非同時。

依藥物配方與吸入技術的不同，吸入後總劑量的 10% - 30% 會分布於肺中，大部分藥物會經口吞入並通過腸胃道。

分布於肺中的藥物會很快進入循環系統(數分鐘內)。

0-24 小時原型化合物的累積腎臟排除量約佔靜脈注射劑量的 46%，若為口服劑量則佔 1% 以下，吸入劑量則約佔 3 至 13%。根據這些數據估計，口服與吸入的 ipratropium bromide，其全身總生體可用率分別為 2% 與 7 至 28%。據此考量，經口吞入的 ipratropium bromide 對全身性暴露量無顯著影響。

分佈

由靜脈注射後之血漿中濃度，可用來計算 ipratropium 分佈之動力學數據。

可觀察到 ipratropium 之血漿濃度會出現快速的雙相衰減 (a rapid biphasic decline)，穩定狀態時的擬似分布體積(Vdss)約為 176 L(≈ 2.4 L/kg)。本藥與血漿蛋白的結合率很低(少於 20%)。非臨床資料指出因 ipratropium 離子具有四級銨結構，所以 ipratropium 離子無法通過胎盤及腦血管障壁。

生物轉化 (Biotransformation)

靜脈注射之後約 60% 之劑量會被代謝，主要經肝臟的氧化作用。

代謝物主要是經由水解，脫水或脫除 tropic acid 之 hydroxy-methyl 基而形成，與毒蕈鹼接受體結合極微弱或無親和力，因此這些代謝物應視為沒有作用。

排除

末端排除半衰期約為 1.6 小時，ipratropium 的總清除率為 2.3 L/min，腎清除率為 0.9 L/min。

在一項排泄平衡研究中，靜脈注射給藥之後，放射標示相關藥品(包括原型化合物與所有代謝物)的累積腎臟排除量(6 天)佔 72.1%，口服給藥為 9.3%，吸入給藥則為 3.2%。靜脈注射給藥之後，經糞便排泄的放射活性總量佔 6.3%，口服藥物為 88.5%，吸入給藥則為 69.4%。靜脈注射給藥之後，放射標示相關藥品主要經由腎臟排泄。放射標示相關藥品(原型化合物與代謝物)的排除半衰期為 3.6 小時。

適應症

慢性阻塞性支氣管炎，支氣管氣喘。

用法用量

本藥須由醫師處方使用。

劑量應調整以適合個人需要，病人應於醫師監督下接受治療。無論是急性或維持治療，建議不要超過每日建議劑量。

若治療時不見明顯改善或病人情況變更糟時，應請教醫師，決定一個新的治療計畫。應指導病人萬一發生急性或急速惡化呼吸困難時應立即求診。以下是建議劑量：

- 維持性治療

成人(包括年長者)與 12 歲以上的青少年：每次 1 單一劑量小瓶，每天 3 至 4 次。

- 急性發作

成人(包括年長者)與 12 歲以上的青少年：1 單一劑量小瓶，劑量可重複至病人症

狀穩定。每單一劑量之間隔時間由醫師決定。

ATROVENT 可與吸入性 β 促效劑併用。

成人與 12 歲以上之青少年，若一天劑量超過 2 mg 的 ipratropium bromide anhydrous 時，應遵循醫囑使用。

使用方法

請詳細閱讀使用說明書，以確保用藥方法正確。

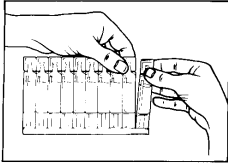
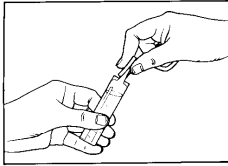
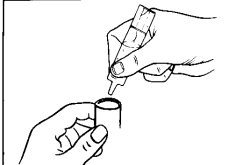
單一劑量吸入液僅能放入適當的噴霧裝置供吸入使用，不能口服或注射。

每 1 毫升的單一劑量可用生理食鹽水稀釋至 2-4 毫升或與 fenoterol hydrobromide 吸入溶液併用。

定喘樂吸入液可經由市面上的噴霧裝置投與。如有使用壁式氧氣時，投與本溶液流速最好是 6-8 公升/分鐘。

ATROVENT 吸入液可同時與祛痰劑 ambroxol hydrochloride 吸入液、bromhexine hydrochloride 吸入液或 fenoterol hydrobromide 吸入液使用。

ATROVENT 單一劑量吸入液不可與 disodium cormoglycate 吸入液加在相同的噴霧裝置內使用。

1. 準備好噴霧器，依照藥廠或醫師指示加入藥品。	
2. 自長排中撕離一支塑膠小瓶。(圖一)	
	(圖一)
3. 扭轉小瓶頭部將小瓶打開。(圖二)	
	(圖二)
4. 擠壓塑膠小瓶，將溶液擠入噴霧器藥槽中。(圖三)	
	(圖三)
5. 用生理食鹽水稀釋至 2-4 毫升	
6. 照指示組合裝置及使用噴霧器。	
7. 使用噴霧器後，依其說明指示丟棄殘留在噴霧器藥槽中的溶液，並清洗乾淨	

由於單一劑量吸入液不含保存劑，打開後應立即使用，每次投與均應使用新的小瓶，

以免微生物污染。

部份使用過、已開過的或受損的單一劑量吸入劑應丟棄。

禁忌症

已知對阿托品及其衍生物(例如主成分 ipratropium bromide)或本劑中其他成分有過敏反應者，忌用本藥。

特別注意

過敏

使用 ATROVENT 後，可能發生立即性過敏反應，在極少數之病例曾出現皮疹、蕁麻疹、血管性水腫、口咽部水腫、支氣管痙攣及急性過敏性反應。

逆理性支氣管痙攣

如同其他吸入性藥物，ATROVENT 也可能導致逆理性支氣管痙攣，發生時可能危及生命，應立即停用 ATROVENT 並改用其他替代療法。

眼睛的併發症

狹角性青光眼病人(narrow-angle glaucoma)應小心使用 ATROVENT。

曾有零星之報告當僅含 ipratropium bromide 之噴霧劑或合併有腎上腺素 β_2 興奮劑(adrenergic β_2 -agonist)之噴霧劑噴到眼睛時，發生眼部之併發症(如散瞳、眼球內壓增加、狹角性青光眼、眼睛疼痛)。

眼睛疼痛或不適、視力模糊、虹暈幻視(visual halos)或有色影像伴隨結膜充血的紅眼睛及角膜水腫等，可能是急性狹角性青光眼的徵兆。如出現前述症狀時，應給予縮瞳滴劑並立即尋求專家之建議。

必須指示病人正確使用 ATROVENT 吸入液。使用時應謹慎，避免溶液誤進眼內。應告訴病人經由口含器使用噴霧吸入液。萬一無口含器，應使用適合的面罩。對容易罹患青光眼者應特別警告他們必須保護他們的眼睛。

腎臟及泌尿系統作用

已有尿道受阻(例如前列腺肥大者[prostatic hyperplasia]或膀胱頸部阻塞者[bladder-neck obstruction])，應小心使用 ATROVENT。

胃腸運動障礙

患有囊性纖維變性(cystic fibrosis)的病人，使用本藥較易出現胃腸運動障礙。

藥物交互作用

長期併用 ATROVENT 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 ATROVENT 和其他抗乙醯膽鹼類藥物。

β -腎上腺素刺激劑與黃嘌呤類製劑可能增加 ATROVENT 之支氣管擴張效果。

曾罹患窄角性青光眼的病人(請參考”特別注意”)同時使用 Ipratropium bromide 噴霧劑與 β 擬交感製劑時，可能有發生急性青光眼的危險。

生育力、懷孕與哺乳

懷孕

人類懷孕期間使用 ATROVENT 的安全性仍未建立。已確定或可能懷孕的病人使用 ATROVENT 時，需考量使用益處及其對未出生嬰兒可能造成的損害。非臨床研究顯示，由口腔或鼻內吸入高於人類建議劑量的本藥時，並未發現本藥具有胚胎毒性或致畸性。

授乳

Ipratropium bromide 尚未知是否會進入乳汁，雖然 ipratropium bromide 不太可能在嬰兒體內達到具顯著作用的強度，特別是當採噴霧劑方式給藥時亦如此。然而，授乳婦女應小心使用 ATROVENT。

生育力

目前 ipratropium bromide 尚無與生育力有關的臨床資料。

非臨床研究顯示，ipratropium bromide 對生育力無不良影響（請參閱“毒物學”）。

開車與機器操作

目前尚未針對 ipratropium bromide 是否會影響開車與機器操作的能力進行研究。不過，應告知病人，他們可能於接受 ATROVENT 治療期間出現暈眩、眼睛調節異常、散瞳與視力模糊等不良反應。因此，開車與機器操作時應特別謹慎。

不良反應

ATROVENT 的許多不良反應均可歸因於其抗乙醯膽鹼的性質。與所有吸入性療法相同，ATROVENT 亦可能出現局部刺激症狀。

a. 安全性摘要

臨床試驗中最常發生的副作用為頭痛、喉嚨刺激、咳嗽、口乾、腸胃道蠕動失調(包括便秘、腹瀉及嘔吐)、噁心與暈眩。

b. 不良反應摘要表

以下藥物不良反應皆透過臨床試驗與上市後藥物安全監測中取得

系統器官類別	不良反應
<u>免疫系統異常</u>	過敏
	類過敏反應
<u>神經系統異常</u>	頭痛
	暈眩
<u>眼睛異常</u>	視力模糊
	散瞳
	眼球內壓增加
	青光眼
	眼睛疼痛
	虹視(halo vision)

	結膜充血
	角膜水腫
	眼睛調節異常
<u>心臟異常</u>	心悸
	上心室性心搏過速
	心房顫動
	心搏加速
<u>呼吸、胸部與縱隔膜異常</u>	喉嚨刺激
	咳嗽
	支氣管痙攣
	逆理性支氣管痙攣 (bronchospasm paradoxical)
	喉部痙攣
	咽部水腫
	喉嚨乾
<u>腸胃異常</u>	口乾
	噁心
	腸胃道蠕動失調
	腹瀉
	便秘
	嘔吐
	胃炎
	口腔水腫
<u>皮膚與皮下組織異常</u>	皮疹
	搔癢症
	血管性水腫
	蕁麻疹
<u>腎臟與尿道異常</u>	尿液滯留

過量

未曾有過量特定的症狀發生，由於 ATROVENT 有寬廣的治療範圍及其為局部作用的吸入溶液，預期不會有嚴重的抗膽鹼激素症狀。輕微的抗膽鹼激素作用包括口乾，視覺調節異常及心跳過速可能發生。

毒物學

Ipratropium bromide 的局部與全身性耐受性已在數種動物利用各種投藥途徑廣泛研究。

單一劑量毒性

曾在數種齧齒類與非齧齒類動物評估本藥之吸入、口服與靜脈注射的急性毒性。

吸入使用，雄性天竺鼠之最低致死劑量為 199 mg/kg，在大鼠，投與技術上能提供的最

高劑量(0.05 mg/kg 4 小時後，或每劑量含 0.02 mg 之 ipratropium bromide 160 定劑量)後，未觀察到死亡的情況。口服及靜脈給藥的 LD₅₀ 比吸入之最低致死量要高出許多。在小鼠、大鼠與兔子的口服 LD₅₀ 分別為 1585、1925 與 1920 mg/kg。在小鼠、大鼠與兔子的靜脈注射 LD₅₀ 則分別為 13.6、15.8 與約 18.2 mg/kg。臨床病徵包括散瞳、口腔黏膜乾燥、呼吸困難、顫抖、痙攣與/或心搏過速。

重複劑量毒性

重複劑量毒性研究已經完成於大鼠、兔子、狗與恆河猴。大鼠、狗與恆河猴之吸入投與的研究達 6 個月，沒有不良反應發生之劑量(NOEL)分別為 0.38 mg/kg/day，0.18 mg/kg/day 與 0.8 mg/kg/day。在狗曾出現口腔黏膜乾燥與心搏過速的不良反應。在支氣管肺部系統或任何其他器官，均未觀察到與本藥有關的組織病理性病變。大鼠口服 18 個月其沒有不良反應的劑量為 0.5 mg/kg/day。

使用其他配方(鼻內吸入劑型，以 HFA 134a 作為推進劑及含乳糖粉末之配方)對大鼠及狗分別進行長達 6 個月與 3 個月的重複劑量毒性研究顯示，沒有新增任何 ipratropium bromide 的毒性資料。

一項針對狗所作長達 6 個月，以鼻內投藥方式的研究顯示，無不良反應劑量高於 0.20 mg/kg/day，此結果證實了之前所作為期 13 週鼻內投藥的研究結果。

使用 ipratropium bromide 在重複劑量毒性試驗顯示：含 HFA 之處方與傳統含 CFC 之處方毒性相似。

局部耐受性

以吸入方式給予大鼠 ipratropium bromide 水性溶液(0.05 mg/kg) (一次，投與時間超過 4 小時)，其局部的耐受性佳。重複劑量毒性研究亦顯示，ipratropium bromide 的局部耐受性佳。

免疫原性

在天竺鼠並未出現主動性過敏和被動性皮膚的過敏。

基因毒性及致癌性

在體外(Ames 檢測法)與體內(微核檢測法[micronucleus test]、小鼠之顯性致死檢測法[dominant lethal test]、中國大頰鼠骨髓細胞進行的細胞遺傳學檢測法)研究，均未發現基因毒性證據。

大鼠與小鼠長期的研究中並未顯示有發生惡性腫瘤或癌症之作用。

生殖及發育毒性

曾對小鼠、大鼠和兔子進行有關 ipratropium bromide 對生育能力、胚胎及胎兒之毒性、出生前後及出生後之發育(peri-/postnatal development)等的研究。

高口服劑量(大鼠為 1000 mg/kg/day，兔子為 125 mg/kg/day)在這兩種動物均具有母體毒性，在大鼠亦具有胚胎/胎兒毒性，胎兒的體重下降，但未觀察到與治療有關的畸形發生。

技術上可行之定量噴霧劑之最大吸入劑量大鼠為 1.5 mg/kg/day 與兔子 1.8 mg/kg/day，也未有生殖的不良反應發生。

包裝

每一長排含 10 支單一劑量吸入液小瓶
100 支以下盒裝

請存於避光 30°C 以下及兒童伸手不及處。

製造廠廠名/廠址

Laboratoire Unither
Espace Industriel Nord,
151, rue André Durouchez,
CS 28028,
80084 AMIENS Cedex 2,
France
For
Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

藥商

台灣百靈佳般格翰股份有限公司
台北市中山區民生東路三段 2 號 12 樓

11 APR 2019

修訂日期: 110 年 3 月

核准日期: 110 年 3 月