

核准日期：2020年09月02日
修改日期：2020年11月12日
修改日期：2022年07月01日



吸入用异丙托溴铵溶液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：吸入用异丙托溴铵溶液

英文名称：Ipratropium Bromide Solution for Inhalation

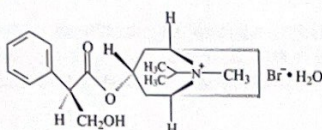
汉语拼音：Xiruyong Yibingtuoxuan'an Rongye

【成份】

本品主要成份为异丙托溴铵。

化学名称：(8R)-3α-羟基-8-异丙基-1αH,5αH-溴化托品(±)-托品酸盐一水合物 (= 异丙托溴铵一水合物)

化学结构式：



分子式： $C_{20}H_{30}BrNO_3 \cdot H_2O$

分子量：430.4

【性状】

无色或几乎无色的澄清液体。

【适应症】

本品作为支气管扩张剂用于慢性阻塞性肺疾病，包括慢性支气管炎和肺气肿，引起的支气管痉挛的维持治疗。

本品可与吸入性β₂-受体激动剂合用于治疗慢性阻塞性肺疾病，包括慢性支气管炎和哮喘，引起的急性支气管痉挛。

【规格】

2ml:0.5mg (按 $C_{20}H_{30}BrNO_3$ 计)

【用法用量】

剂量：

剂量应按患者个体需要做适当调整；在治疗过程中患者应该在医疗监护之下。建议在急性治疗或维持治疗过程中不要超过所推荐的每日剂量。

如果治疗后病情未见显著改善或患者病情恶化，必须寻求医学建议以制定新的治疗计划。发生急性或迅速恶化的呼吸困难时，应指导患者立即咨询医师。

以下推荐剂量：

维持治疗：

成人（包括老人）和12岁以上青少年：

每次1个单剂量小瓶，每天3-4次。

急性发作治疗：

成人（包括老人）和12岁以上青少年：

每次1个单剂量小瓶；患者病情稳定前可重复给药。给药间隔可由医师决定。

本品可与吸入性β₂-受体激动剂联合使用。

成人及12岁以上儿童日剂量超过2mg无水异丙托溴铵时，应在医疗监护下给药。

使用指导：

为确保正确使用，请仔细阅读使用指导。

单剂量小瓶只能通过合适的雾化装置吸入，不能口服或注射。

单剂量小瓶中每1ml吸入用溶液可用生理盐水稀释至终体积2-4ml，或者可以和非诺特罗吸入溶液联合使用。

本品可使用市售一般的雾化吸入器。在有墙式给氧设施情况下，吸入液最好以每分钟6-8升的流速给予。

本品可以和祛痰剂盐酸氨溴索吸入溶液、盐酸溴己新吸入溶液或非诺特罗吸入溶液共同吸入使用。

本品和色甘酸钠吸入溶液不能在同一个雾化器中同时吸入使用。

使用方法：

1、按生产厂商或医师的指导准备雾化器以加入雾化吸入液。

2、从药品条板上撕下一个单剂量小瓶（见图1）。

3、用力扭顶部，打开单剂量小瓶（见图2）。

4、将单剂量小瓶中的药液挤入雾化器药杯中（见图3）。

5、用生理盐水稀释至终体积为2-4ml。

6、安装好雾化器，按说明使用。

7、按厂商的指示弃去雾化器药杯中剩余药液并将雾化器清洗干净。

由于此单剂量小瓶中不含防腐剂，为防止细菌污染，在药物打开后应立即使用且每次吸入治疗时应使用一个新的单剂量小瓶。部分使用后的、已开瓶的或有破损的药瓶应丢弃。未使用的药品应存放在纸/铝/聚乙烯药用复合袋内，并于开袋后30天内用完。

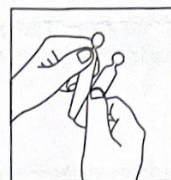


图1

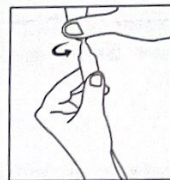


图2



图3

【不良反应】

多数不良反应与本品所具有的抗胆碱能药物特性有关。同其他吸入治疗一样，本品可能出现局部刺激症状。依据临床试验数据和药物批准使用后药物警戒性资料界定药物不良反应。

临床试验报告的最常见不良反应包括头痛、咽喉刺激、咳嗽、口干、胃肠动力障碍（包括便秘、腹泻和呕吐）、恶心和头晕。

不良反应发生率：

十分常见	≥1/10
常见	≥1/100 至 <1/10
偶见	≥1/1,000 至 <1/100
罕见	≥1/10,000 至 <1/1,000
十分罕见	<1/10,000
不明确	根据现有数据无法评估

免疫系统疾病：

偶见 超敏反应、速发过敏反应

神经系统疾病：

常见 头痛、头晕

眼部疾病：

偶见 视物模糊、瞳孔散大、眼内压升高、青光眼、眼痛、虹视、结膜充血、角膜水肿、调节障碍

心脏疾病：

偶见 心悸、室上性心动过速
罕见 房颤、心率加快

呼吸、胸腔和纵膈疾病：

常见 咽喉刺激、咳嗽
偶见 支气管痉挛、矛盾性支气管痉挛、喉痉挛、咽水肿、咽喉干燥

胃肠道疾病：

常见 口干、恶心、味觉异常、胃肠动力障碍
偶见 腹泻、便秘、腹痛、呕吐、口腔炎、口腔水肿

皮肤和皮下组织疾病：

偶见 皮疹、瘙痒、血管神经性水肿
罕见 荨麻疹

肾脏和泌尿疾病：

偶见 尿滞留

【禁忌】

本品禁用于已知对阿托品或其衍生物（如活性成分异丙托溴铵）或对本品中任何其它成份过敏的患者。

【注意事项】

过敏反应

使用本品后可能会出现速发型过敏反应，极少数病例报告出现荨麻疹、血管神经性水肿、皮疹、支气管痉挛和口咽部水肿及过敏反应等。

矛盾性支气管痉挛

和其它吸入药品一样，本品也可导致矛盾性支气管痉挛，并可能危及生命。如果出现矛盾性支气管痉挛，则应立即停用本品，并换用其它替代治疗。

眼部并发症

有窄角型青光眼倾向的患者应慎用本品。

当雾化的异丙托溴铵单独或与肾上腺素能 β_2 受体激动剂合用,雾化液进入患者眼睛时,有个别报告出现眼部并发症(如瞳孔散大、眼内压增高、窄角型青光眼、眼痛)。

眼痛或眼部不适、视物模糊、与结膜充血所致的红眼有关的视觉晕轮或彩色影像、和角膜水肿可能是急性窄角型青光眼的征象。如果出现上述某些症状,应首先使用缩瞳药并立即求助医师。

患者应在指导下正确使用本品。应注意避免药液或气雾进入眼睛。建议患者通过喷嘴吸入雾化吸入液。如果得不到该装置,可以使用合适的雾化面罩。特别提醒有青光眼倾向的患者应注意保护眼睛。

肾脏及泌尿系统反应

已经存在尿道阻塞(如前列腺增生或膀胱颈梗阻)的患者应慎用本品。

胃肠道动力障碍

有慢性纤维化的患者更易出现胃肠道动力障碍。

对驾驶车辆和操纵机械能力的影响

目前尚无本品对驾驶车辆和操纵机械能力影响的研究。但是,应告知患者在使用本品治疗期间可能会出现不良反应,如头晕、调节障碍、瞳孔散大和视物模糊。因此,在驾驶汽车或操纵机械时应引起注意。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

本品在人体妊娠期用药的安全性尚未建立。在已确认妊娠或可能妊娠期间使用本品必须权衡用药所带来的益处和对胎儿可能造成的危害。非临床研究显示,吸入或鼻内给予明显高于人推荐剂量的本品时,未显示胚胎毒性或致畸性。

哺乳

目前尚不清楚异丙托溴铵是否通过乳汁分泌。但是当吸入给予本品时,在婴儿体内不太可能达到具有重要意义的量。尽管如此,哺乳期妇女使用本品应特别慎重。

生育

尚无异丙托溴铵对生育影响的临床数据。非临床研究没有发现异丙托溴铵对生育的不良影响(见毒理研究)。

【儿童用药】

尚无12岁以下儿童使用本品的临床经验。

【老年用药】

无特殊注意事项。

【药物相互作用】

尚未对本品和其他抗胆碱能药物的长期合并吸入用药进行过研究。因此,不推荐本品和其它抗胆碱能药物长期合并用药。

本品与 β_2 受体激动剂和黄嘌呤类制剂合用时,能增强支气管扩张作用。

如果同时使用其他抗胆碱能类药物,如含哌仑西平的药片,则吸入用异丙托溴铵溶液的治疗效果和不良反应均会更加显著。

当雾化的异丙托溴铵和 β_2 受体激动剂合用时,有窄角型青光眼病史的患者可能增加急性青光眼发作的危险。

【药物过量】

未遇到药物过量引起的特殊症状。基于本品较宽的治疗窗和局部给药方式,应不会出现严重的抗胆碱能症状。轻微的全身性抗胆碱能作用表现,包括口干、视力调节障碍和心率增加等可能发生。

【药理毒理】

药理作用

异丙托溴铵是一种具有抗胆碱能(副交感)特性的季铵化合物,通过拮抗迷走神经释放的递质乙酰胆碱而抑制迷走神经的反射。抗胆碱能药物可阻止乙酰胆碱和支气管平滑肌上的毒蕈碱受体相互作用引起的细胞内 Ca^{2+} 浓度增高。

吸入异丙托溴铵的支气管扩张作用主要是肺局部作用而非全身性作用。

毒理研究

重复给药毒性:

大鼠、犬和恒河猴6个月吸入毒性试验中,犬可见口腔黏膜干燥和心动过速,支气管肺系统和其他器官中未见与本品相关的组织病理学损害,未见不良反应的剂量水平(NOEL)分别为0.38mg/kg/天,0.18mg/kg/天和0.8mg/kg/天。

大鼠经口给药18个月毒性试验的NOEL为0.5mg/kg/天。

遗传毒性试验:

异丙托溴铵 Ames 试验、中国仓鼠骨髓细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:

异丙托溴铵经口给药剂量达50mg/kg(按 mg/m^3 计算,约为成人推荐最大吸入日剂量的2000倍)时,大鼠生育力未见影响,500mg/kg(按 mg/m^3 计算,约为成人推荐最大吸入日剂量的20000倍)可见大鼠妊娠率降低。

小鼠、大鼠和兔经口给药生殖毒性试验中,给药剂量分别为10、1000和125mg/kg(按 mg/m^3 计算,分别约为成人推荐最大吸入日剂量的200、40000和10000倍)。大鼠与兔经口吸入制剂的生殖毒性试验中,剂量分别为1.5和1.8mg/kg/天(按 mg/m^3 计算,分别约为成人推荐最大吸入日剂量的60和140倍)。上述试验中未见致畸性。按 mg/m^3 计算,大鼠在剂量约为成人推荐最大吸入日剂量的3600倍时可见胚胎毒性,表现为吸收率增加。

致癌性:

小鼠和大鼠经口给药2年致癌性试验中,剂量高达6mg/kg(按 mg/m^3 计算,分别约为成人推荐最大吸入日剂量的120倍和240倍)未见致癌性。

【药代动力学】

吸收

本品的治疗作用是通过气道的局部作用产生的。因此支气管扩张的时间曲线与全身药代动力学并不完全一致。

吸入后,吸入剂量的10%-30%(依赖于剂型和吸入技术)通常沉积在肺内。剂量的大部分被吞咽并经胃肠道排泄。沉积在肺内的部分迅速进入循环系统(数分钟内)。

母体化合物的累积肾脏排泄(0-24小时)量约为静脉给药剂量的46%,为经口服给药量的1%,约为吸入给药剂量的3%-13%。根据以上数据,异丙托溴铵经口和吸入给药量总的全身生物利用度预计分别为2%和7%-28%。基于此考虑,异丙托溴铵的摄入量对全身暴露量无太大影响。

分布

异丙托溴铵的动力学参数是通过静脉注射后计算血浆浓度获得的。观察到血浆浓度迅速的二相减退。稳态时表现分布容积(V_{dss})约为176L(约2.4L/kg)。药物与血浆蛋白有少量结合(小于20%)。非临床数据表明季铵结构的异丙托溴铵不能通过胎盘或血脑屏障。

生物转化

静脉注射量的约60%被代谢,可能主要经肝脏氧化代谢。

羧基酯基团的羟甲基经水解、脱水或消除后形成的已知代谢物和毒蕈碱受体的亲和力很低或完全不亲和,因此这些代谢物被认为是无效物质。

排泄

终末消除期的半衰期约为1.6小时。

异丙托溴铵的总清除率为2.3L/min,肾脏的排泄率为0.9L/min。

异丙托溴铵随HFA134a喷射剂一起吸入后,24小时累积肾脏排泄量约为12%。

在一项分泌平衡研究中,放射性标记的药物相关物质(包括母体药物 and 所有代谢物)的累积肾脏排泄(6天)占静脉给药剂量的72.1%,占口服给药剂量的9.3%,占吸入给药剂量的3.2%。经粪便排泄的总的放射性物质占静脉给药剂量的6.3%,占口服给药剂量的88.5%,占吸入给药剂量的69.4%。因此,静脉给药后放射性物质主要经肾排泄。放射性标记的药物相关物质(包括母体药物 and 所有代谢物)消除半衰期为3.6小时。

【贮藏】

30°C以下避光保存。未使用的药品应存放在纸/铝/聚乙烯药用复合袋内,并于开袋后30天内用完。请存放于儿童伸手不及处!

【包装】

内包装为吸入溶液用低密度聚乙烯瓶,外包装为纸/铝/聚乙烯药用复合袋。10支/袋。1袋/盒,2袋/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】YBH03202020

【批准文号】国药准字H20203454

【上市许可持有人】

上市许可持有人:健康元药业集团股份有限公司
注册地址:深圳市南山区高新区北区朗山路17号健康元药业集团大厦
邮政编码:518057
电话号码:0755-86252388
传真号码:0755-86252020
网址: <http://www.joincare.com/>

【药物警戒】

电话:4001821188
邮箱: pv@joincare.com
药物警戒登记平台二维码:



【生产企业】

生产企业:深圳太太药业有限公司
生产地址:深圳市南山区第五工业区太太药业大厦
邮政编码:518057
电话号码:0755-86252645
传真:0755-86252369
网址: <http://www.joincare.com/>

生产企业:健康元海滨药业有限公司
生产地址:深圳市坪山区坑梓街道金辉路11号
邮政编码:518122
电话号码:0755-84531231
传真:0755-84531231
网址: <http://www.joincare.com/>