

“信東”倍舒美吸入液

Besmate Inhalation Solution

【成分】

每mL中含：

Ipratropium Bromide	0.2mg
Salbutamol (as Sulfate)	1.0mg

【性質】

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)。臨床前的研究顯示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。抗膽鹼激素藥物可抑制乙醯膽鹼與位於支氣管平滑肌的毒蕈鹼性接受器(Muscarinic receptor)作用，而抑制細胞內之環狀鳥糞嘌呤核苷磷酸(Cyclic guanosine monophosphate(即Cyclic GMP))濃度的增加。

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 Sulfate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。本藥含有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。

對患有可逆性支氣管痙攣病患進行有對照組之研究，顯示本藥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。

【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】

本藥須由醫師處方使用。

本藥可經由適當的噴霧機或間歇性的正壓呼吸器給藥。

下列建議劑量適用於成人(包含老年人)及12歲以上的青少年：

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，可能需要使用兩瓶單一劑量吸入液，但在這些情況，病患需立刻請教醫師或就近的醫院。

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。

1. 根據醫師或製造廠指示，準備好噴霧機來充填藥品。

2. 用力旋轉頂部以打開單一劑量瓶。

3. 將單一劑量瓶的內容物擠入噴霧器的藥槽中。

4. 裝妥噴霧機，並依照指示使用。

5. 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。所以使用後剩餘部分、已開或單一劑量瓶已損壞者需丟棄。絕不可將本藥與其他藥物混合於同一噴霧機中。

【注意事項】(依文獻記載)

特別注意

使用本藥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。

眼部併發症

曾有個別案例報告，Ipratropium Bromide噴霧劑單獨使用或與 β_2 -作用劑合用時，若不慎進入眼睛，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本藥，並避免將本藥或噴霧液噴入眼內。建議噴霧液可經由含口器給藥，若沒有含口器，則可使用噴霧器的面罩。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。

本藥使用於下列情況下，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、親絡細胞瘤、可能罹患窄角性青光眼、前列腺肥大或膀胱頸阻塞。

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。

纖維囊腫的病人可能更容易發生胃腸道蠕動障礙。

若患者發生急性且繼續惡化的呼吸困難時，應立即請教醫師。

若病人需要持續使用高於推薦劑量的劑量來控制症狀，則應檢討病人的治療計畫。

【禁忌】

肥大阻塞性心病變、心律過速、對產品中任一成分或阿托品(Atropine)及其衍生物過敏者禁用。

【副作用】(依文獻記載)

某些患者使用本藥後，會出現與一般含 β -擬交感神經作用劑產品相同的症狀：頭痛、暈眩、精神緊張、心跳過速、骨骼肌輕微震顫、心悸。

以 β_2 -作用劑治療，可能會造成嚴重的低血鉀症。

如同其他吸入劑，病患可能會咳嗽、局部不舒服，有少部分的病患可能會因吸入劑而產生支氣管痙攣。

與其他 β 擬交感神經興奮劑相同，病患可能產生噁心、嘔吐、流汗、虛弱感及肌肉痛/肌肉痙攣等情況。少部分病患可能出現舒張壓降低、收縮壓上升、心律不整等現象，特別是在使用高劑量之後。

少數案例可能發生皮膚反應或過敏反應，尤其在敏感度較高之病人。

曾有個別的案例在接受 β -擬交感神經興奮劑吸入性治療後，其心理狀況產生變化。

最常見的非呼吸道抗乙醯膽鹼類藥物之不良反應有口乾及發聲困難。

曾有個案報告指出Ipratropium Bromide單獨使用或與 β_2 -作用劑合用，與眼睛接觸時會出現眼部的併發症，如：散

【懷孕與哺乳】

懷孕期間使用本藥的安全性尚未建立。通常懷孕期間用藥需加以觀察，尤其是懷孕第一期。應注意本藥會抑制子宮收縮。

Salbutamol Sulfate與Ipratropium Bromide可能分泌至乳汁中，其對新生兒的影響仍然未知。雖然脂不溶性的四級鹼基可進入乳汁中，但Ipratropium Bromide不可能在嬰兒體內到達有意義的限度，尤其是以吸入方式給藥。由於很多藥物都可以出現在分泌之乳汁中，因此當哺乳婦女使用本藥時，仍須加以提醒。

【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、脈壓變寬、心絞痛、心律不整與發熱。

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

對嚴重者給與鎮靜劑與安神劑。

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。

【藥物交互作用】（依文獻記載）

同時使用β-擬交感神經劑、黃嘌呤衍生物及抗乙酰膽鹼類藥物，可能增加本藥的副作用。

β-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β-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。

【藥物動力學】（依文獻記載）

Ipratropium Bromide經由口腔吸入可被迅速吸收，吸入後的全身生體利用率小於10%。靜脈注射Ipratropium Bromide約有46%的劑量會經腎臟排除，末相排除半衰期約為1.6小時。放射線標定藥物所測之藥物及其代謝物的排除半衰期為3.6小時。

Ipratropium Bromide無法穿透腦血管障壁。

Salbutamol Sulfate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。最高血中濃度出現於投藥後3小時內，且投藥後24小時藥物以原型排於尿液中，排除半衰期為4小時。Salbutamol可穿透腦血管障壁，其濃度大約為血漿濃度的5%。

Ipratropium Bromide與Salbutamol Sulfate以噴霧機同時吸入，並不會增加個別的全身性吸收，而且本藥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。

【毒物學】（依文獻記載）

對大鼠與狗投與本藥觀察其急性毒性，技術上所能投與的最高劑量(Ipratropium Bromide/Salbutamol)大鼠為887/5397 μg/kg bw，狗165/862 μg/kg bw，在此最高劑量下並無全身性毒性，且局部耐受性良好。半數致死量(LD₅₀)的計算乃依Ipratropium Bromide測試動物的種類選擇劑量，分別靜脈注射12~20mg/kg bw之Ipratropium Bromide與60~70 mg/kg之Salbutamol。

有兩個為期13週，針對大鼠及狗測試Ipratropium Bromide與Salbutamol併用時其吸入毒性的研究顯示心臟為標的器官。給與大鼠Ipratropium Bromide/Salbutamol劑量範圍為31.3/183.4~375.5/2188.4 μg/kg bw/day時，可觀察到心臟的重量增加，但與劑量無關，且沒有任何可測得的病理變化。狗的投與劑量則為Ipratropium Bromide/Salbutamol 32.3/197.5~129.2/790.4 μg/kg bw/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瘢痕及/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。

第二個成分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、散腫，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。

曾對本藥個別的主成分研究其生殖毒性，高劑量的Salbutamol會造成小鼠裂顎畸形，這種情形也出現於投與其他β-擬交感神經與奮劑之後，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。

此外，根據臨床前試驗的發現，Salbutamol被懷疑有致畸胎的可能性，故婦女使用時要特別注意。除了上述的發現，這些針對Salbutamol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。

體內與體外試驗均顯示Salbutamol與Ipratropium Bromide沒有致突變性。

Salbutamol與Ipratropium Bromide分別作過數個體內致癌性研究。

當小鼠口服Salbutamol劑量為人類吸入劑量的100倍以上時，其卵巢系膜出現平滑肌瘤的機會增加，但此情形未見於大鼠與狗。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。

沒有證據顯示本藥與其個別活性成分會造成免疫毒性。

【儲 存】

須置於25℃以下，乾燥避光處儲存，避免冰凍。

【包 裝】

2.5毫升塑膠安瓿瓶裝，100支以下盒裝。

衛署藥製字第 049369號

