

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM ĐƯỢC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

Thành phần công thức thuốc

Thành phần hoạt chất:

Một lọ đơn liều (2,5 ml) dung dịch dùng cho khí dung chứa:

(8i)-3α-hydroxy-8-isopropyl-1αH,5αH-tropanium bromide (+)-tropate monohydrate

(= ipratropium bromid)

522 mcg

d[(RS)-2-tert-butylamino-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl)ethanol]

sulphate

3013 mcg

tương ứng với 2500 mcg salbutamol dạng ba zơ

Thành phần tá dược:

Natri chlorid, acid hydrochloric, nước tinh khiết

Dạng bào chế:

Dung dịch trong suốt, không màu hoặc gần như không màu, không có các tiểu phần treo lơ lửng, được chứa trong lọ đơn liều polyethylene

Chỉ định

COMBIVENT dung dịch dùng cho khí dung trong lọ đơn liều được chỉ định để kiểm soát co thắt phế quản có hồi phục do bệnh lý tắc nghẽn đường hô hấp ở những bệnh nhân cần nhieu hơn một thuốc giãn phế quản.

Cách dùng, liều dùng

Do thiếu thông tin về việc sử dụng trên trẻ em COMBIVENT không được chỉ định cho bệnh nhân nhi.

COMBIVENT chưa được nghiên cứu sử dụng trên bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Nên thận trọng khi sử dụng thuốc cho những đối tượng bệnh nhân này.

Bệnh nhân nên đến khám bác sĩ hoặc đến bệnh viện gần nhất ngay lập tức trong trường hợp bị khó thở cấp hoặc chứng khó thở nặng thêm một cách nhanh chóng nếu dùng thêm liều khí dung COMBIVENT không đem lại cải thiện thỏa đáng.

Bác sĩ nên xem xét lại kế hoạch điều trị bệnh nhân nếu cần dùng liều cao hơn hoặc chuyển cáo mới kiểm soát được triệu chứng.

Trong điều trị hen, nên cân nhắc sử dụng đồng thời thuốc kháng viêm.

Liều lượng sau đây của COMBIVENT được khuyến cáo cho người lớn (kể cả bệnh nhân cao tuổi):

COMBIVENT dung dịch dùng cho khí dung trong lọ đơn liều có thể sử dụng với máy khí dung phù hợp hoặc bằng máy thở áp lực dương ngắt quãng.

Nên bắt đầu điều trị và sử dụng có sự giám sát y tế, ví dụ sử dụng trong bệnh viện. Có thể khuyến cáo điều trị tại nhà trong những trường hợp ngoại lệ (có những triệu chứng nặng hoặc với những bệnh nhân đã có kinh nghiệm điều trị trước đó cần phải dùng liều cao hơn) khi dùng liều thấp các thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh chủ vận beta vẫn chưa đủ giảm triệu chứng và sau khi xin ý kiến của bác sĩ có kinh nghiệm điều trị.

Nên luôn luôn bắt đầu điều trị dung dịch khí dung trong lọ đơn liều (unit dose vial - UDV) với liều khuyến cáo thấp nhất (1 lọ). Trong những trường hợp rất nặng, có thể phải dùng tới 2 lọ để làm giảm triệu chứng. Nên ngừng điều trị khi việc giảm triệu chứng đạt được đầy đủ.

Điều trị cơn cấp tính:

01 lọ đơn liều là đủ để cắt cơn nhanh chóng trong nhiều trường hợp.

Trong các trường hợp nặng, nếu không cắt cơn được với một lọ đơn liều, có thể cần dùng đến lọ đơn liều thứ 2. Trong những trường hợp này, bệnh nhân nên đến khám bác sĩ hoặc ngay lập tức đến bệnh viện gần nhất.

Điều trị duy trì

1 lọ đơn liều x 3 đến 4 lần/ngày

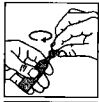
Hướng dẫn sử dụng

Lọ thuốc đơn liều chỉ được dùng để hít với dụng cụ thích hợp, không được uống hoặc tiêm.

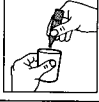
Không cần thiết pha loãng dung dịch trong lọ đơn liều để khi dung.



1. Chuẩn bị dụng cụ khí dung để nạp thuốc theo hướng dẫn của nhà sản xuất hoặc bác sĩ.
2. Mở túi thuốc và tách rời một lọ đơn liều từ vị thuốc.



3. Mở lọ đơn liều bằng cách vặn mạnh đầu trên của lọ thuốc.
4. Ép mạnh thân lọ để thuốc chảy vào bầu khí dung.



5. Lắp dụng cụ khí dung và sử dụng theo đúng hướng dẫn.
6. Sau khi dùng, loại bỏ phần thuốc còn lại trong bầu khí dung và làm sạch dụng cụ khí dung theo sự hướng dẫn của nhà sản xuất.

Vì lọ thuốc đơn liều không có chất bảo quản, nên điều quan trọng là cần dùng ngay dung dịch thuốc sau khi mở và lọ thuốc mới chỉ được dùng một lần để tránh nhiễm khuẩn. Nên loại bỏ những lọ thuốc đã dùng một phần, đã mở hoặc bị hư.

Tuyệt đối không được trộn COMBIVENT dung dịch khí dung với các thuốc khác trong cùng một dụng cụ khí dung.

Chống chỉ định

Chống chỉ định COMBIVENT cho:

- Bệnh nhân bị bệnh cơ tim tắc nghẽn phì đại hoặc loạn nhịp nhanh.
- Bệnh nhân quá mẫn với atropin hoặc các dẫn xuất của atropin hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Quá mẫn

Có thể xuất hiện các phản ứng quá mẫn tức thì sau khi dùng COMBIVENT, biểu hiện bởi các trường hợp hiếm gặp bị mày đay, phù mạch, phát ban, co thắt phế quản và phù hầu họng.

Co thắt phế quản nghịch lý

Cũng như các thuốc khí dung khác, COMBIVENT có thể gây co thắt phế quản nghịch lý và có thể đe dọa tính mạng. Nếu xuất hiện co thắt phế quản nghịch lý thì nên ngừng dùng COMBIVENT ngay tức thì và thay bằng phương pháp điều trị khác.

Biến chứng ở mắt

Đã có những báo cáo riêng lẻ về các biến chứng tại mắt (như giãn đồng tử, tăng áp lực nội nhãn, glô-côm góc hẹp, đau mắt) khi bị ipratropium bromid dạng khí dung dùng một mình hoặc kết hợp với một chất chủ vận beta₂ adrenergic tiếp xúc với mắt.

Đau mắt hoặc khó chịu ở mắt, nhìn mờ, thấy hào quang hoặc nhìn hình ảnh bị nhuộm màu kết hợp với đỏ mắt do sung huyết kết mạc hoặc phù giác mạc có thể là các dấu hiệu của glô-côm góc hẹp cấp. Nếu có bất kỳ sự kết hợp nào của các triệu chứng trên thì nên điều trị tức thì bằng thuốc nhỏ mắt gây co đồng tử và tham khảo ý kiến bác sĩ.

Bệnh nhân phải được hướng dẫn sử dụng đúng cách COMBIVENT. Phải cẩn thận không để dung dịch hoặc khí dung của COMBIVENT vào mắt. Những bệnh nhân có khả năng bị bệnh glô-côm cần được cảnh báo đặc biệt để bảo vệ mắt.

Khuyến cáo sử dụng COMBIVENT dung dịch dùng cho khí dung (UDV) qua ống ngậm. Nếu không sẵn có ống ngậm mà sử dụng mặt nạ khí dung thì phải dùng mặt nạ vừa khít.

Ảnh hưởng toàn thân
Trong các trường hợp sau, nên cân nhắc sử dụng COMBIVENT sau khi có đánh giá kỹ lưỡng giữa lợi ích/nguy cơ, đặc biệt khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo: bệnh nhân tiểu đường không được kiểm soát đầy đủ, mới bị nhồi máu cơ tim, rối loạn tim mạch thực thể trầm trọng, cường giáp, u tuyến thượng thận, nguy cơ glô-côm góc hẹp, phì đại tiền liệt tuyến hoặc tắc nghẽn cổ bàng quang.

Ảnh hưởng trên tim mạch

Các ảnh hưởng trên tim mạch đã được quan sát thấy khi sử dụng các thuốc giống giao cảm, trong đó có COMBIVENT.

Đã có bằng chứng từ dữ liệu hậu mãi và trong y văn đã được công bố về các trường hợp hiếm xảy ra thiếu máu cơ tim cục bộ liên quan đến salbutamol.

Những bệnh nhân đang mắc bệnh tim nặng (như bệnh tim do thiếu máu cục bộ, loạn nhịp tim hoặc suy tim nặng) mà dùng salbutamol điều trị bệnh đường hô hấp nên thận trọng bởi ý kiến bác sĩ nếu bị đau ngực hoặc các triệu chứng khác của tình trạng bệnh tim nặng lên. Nên lưu ý đánh giá các triệu chứng khó thở và đau ngực do những triệu chứng này có thể xuất phát từ nguyên nhân hô hấp hoặc tim mạch.

Giảm kali máu

Điều trị bằng thuốc chủ vận beta₂ có thể gây hạ kali huyết nặng. Ngoài ra, tình trạng giảm oxy có thể làm trầm trọng thêm tác động của hạ kali huyết trên nhịp tim. Trong trường hợp này, khuyến cáo phải kiểm soát nồng độ kali trong huyết thanh.

Rối loạn nhịp động dạ dày - ruột

Bệnh nhân bị xơ hóa dạng nang có thể dễ bị rối loạn nhu động dạ dày ruột.

Khó thở

Trong trường hợp khó thở tiến triển nhanh, cấp tính, nên đến khám bác sĩ ngay lập tức.

Ảnh hưởng đến các xét nghiệm hoặc các phương pháp chẩn đoán
Việc sử dụng COMBIVENT có thể đưa đến kết quả dương tính với salbutamol khi làm xét nghiệm cận lâm sàng để đánh giá lam dụng hoạt chất salbutamol, ví dụ trong trường hợp dùng chất kích thích để nâng cao thành tích thể thao.

Tương tác của thuốc

Sử dụng kết hợp COMBIVENT với các thuốc kháng cholinergic khác trong thời gian dài chưa được nghiên cứu. Do đó không khuyến cáo dùng kết hợp COMBIVENT với các thuốc kháng cholinergic khác trong thời gian dài.

Dùng đồng thời các dẫn xuất của xanthine cũng như các thuốc beta-adrenergic khác và các thuốc kháng cholinergic có thể làm tăng các tác dụng phụ.

Giảm kali máu do chất chủ vận beta₂ có thể sẽ trầm trọng hơn khi điều trị đồng thời với các dẫn xuất xanthine, các glucocorticosteroid và thuốc lợi tiểu. Nên xét đến khả năng này đặc biệt ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn đường hô hấp nặng.

Giảm kali máu có thể làm cho những bệnh nhân dùng digoxin dễ bị loạn nhịp tim.

Phải theo dõi nồng độ kali huyết tương trong những trường hợp này.
Tác dụng kích phế quản có thể giảm nghiêm trọng khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế beta.

Nên sử dụng thận trọng các chất chủ vận beta₂-adrenergic ở những bệnh nhân đang điều trị với các thuốc ức chế monoamine oxidase hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng, do tác dụng của các chất chủ vận beta₂-adrenergic có thể mạnh lên. Hít các chất gây mê hydrocarbon được halogen hóa như halothane, trichloroethylene và enflurane có thể gây tăng sự nhạy cảm đối với tác dụng kích tim mạch của các chất chủ vận beta.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Thai kỳ

Chưa thiết lập được tính an toàn của COMBENT trong giai đoạn thai kỳ ở người. Nên chú ý tác dụng gây ức chế co thắt tử cung của COMBIVENT. Lợi ích của việc sử dụng COMBIVENT trên phụ nữ nghi ngờ hoặc đã xác định có thai phải được cân nhắc so với nguy cơ đối với thai nhi. Nên áp dụng các biện pháp thận trọng thông thường khi sử dụng thuốc trong thai kỳ, đặc biệt trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Đối với ipratropium bromid, các nghiên cứu phi lâm sàng không cho thấy độc tính trên phôi thai hoặc tác dụng gây quái thai của thuốc sau khi sử dụng thuốc đường hít dung dịch đường trong máy với liều cao hơn đáng kể liều khuyến cáo ở người. Đối với salbutamol sulfat, các nghiên cứu phi lâm sàng đã không chỉ ra ảnh hưởng có hại trực tiếp hay gián tiếp từ khi xông hít quá liều hàng ngày tới đã được khuyến cáo sử dụng cho người (Maximum Recommended Human Daily Dose - MRHDD).

Cho con bú

Hiện vẫn chưa rõ ipratropium bromid và salbutamol sulfat có được bài tiết vào sữa mẹ hay không. Rất khó có khả năng ipratropium bromid đến được trẻ được bú mẹ với lượng lớn, đặc biệt là khi dùng đường hít. Tuy nhiên, nên thận trọng khi dùng COMBIVENT ở phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến tính sinh sản trên người được tiến hành với COMBIVENT. Không có dữ liệu lâm sàng trên khả năng sinh sản cho dạng phối hợp giữa ipratropium bromid và salbutamol sulfat cũng như cho từng thành phần riêng biệt. Các nghiên cứu phi lâm sàng được tiến hành với ipratropium bromid và salbutamol cho thấy không có ảnh hưởng bất lợi đến khả năng sinh sản.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu được tiến hành về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân nên được thông báo về các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra trong quá trình sử dụng COMBIVENT như chóng mặt, rối loạn điều tiết, giãn đồng tử, nhìn mờ. Vì vậy nên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc. Nếu gặp phải các tác dụng không mong muốn như đã cập ở trên, bệnh nhân nên tránh những hoạt động có khả năng gây nguy hiểm như lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn của thuốc

Nhiều tác dụng không mong muốn được liệt kê có thể do đặc tính kích thích thần kinh giao cảm beta₂ và kháng cholinergic của COMBIVENT. Giống như tất cả các thuốc dùng đường hít dung, COMBIVENT có thể gây kích ứng tại chỗ. Các phản ứng bất lợi được ghi nhận từ dữ liệu của các thử nghiệm lâm sàng và cảnh giác được sau khi thuốc được lưu hành.

Tác dụng phụ gặp thường xuyên nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là đau đầu, kích ứng cổ họng, ho, khô miệng, rối loạn nhu động dạ dày ruột (bao gồm táo bón, tiêu chảy và nôn), buồn nôn và chóng mặt.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo dựa trên các thử nghiệm lâm sàng bao gồm 3488 bệnh nhân

Tần suất	
Rất phổ biến	≥ 1/10
Phổ biến	≥ 1/100 <1/10
Không phổ biến	≥ 1/1000 <1/100
Hiếm gặp	≥ 1/10000 < 1/1000
Rất hiếm gặp	< 1/10000
Không rõ tần suất	Tần suất không thể đánh giá dựa trên các dữ liệu có sẵn

Rối loạn hệ miễn dịch:

Phản ứng phản vệ	Hiếm gặp
Quá mẫn	Hiếm gặp
Phù mạch ở lưỡi, môi và mặt	Hiếm gặp

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Hạ kali huyết	Hiếm gặp
---------------	----------

Rối loạn tâm thần:

Lo lắng	Không phổ biến
Rối loạn tâm thần	Hiếm gặp

Rối loạn hệ thần kinh

Chóng mặt	Không phổ biến
Đau đầu	Không phổ biến
Run	Không phổ biến

Rối loạn thị giác

Rối loạn điều tiết	Hiếm gặp
Phù giác mạc	Hiếm gặp
Glô-côm ⁽¹⁾	Hiếm gặp

Đau mắt ⁽¹⁾	Hiếm gặp
Tăng áp lực nội nhãn ⁽¹⁾	Hiếm gặp
Giãn đồng tử ⁽¹⁾	Hiếm gặp

Nhìn mờ	Hiếm gặp
Xung huyết kết mạc	Hiếm gặp

Nhìn thấy hào quang	Hiếm gặp
Rối loạn tim mạch:	
Đánh trống ngực	Không phổ biến
Hồi hộp	Không phổ biến
Loạn nhịp tim	Hiếm gặp
Rung nhĩ	Hiếm gặp
Thiếu máu cơ tim	Hiếm gặp
Nhịp nhanh trên thất	Hiếm gặp
Rối loạn hô hấp ngực và trung thất:	
Ho	Không phổ biến
Khó phát âm	Không phổ biến
Kích thích cổ họng	Không phổ biến
Co thắt phế quản	Hiếm gặp
Co thắt phế quản nghịch lý ⁽²⁾	Hiếm gặp
Khó thở	Hiếm gặp
Co thắt thanh quản	Hiếm gặp
Phù họng	Hiếm gặp

Rối loạn da và dây ruột:

Khô miệng	Không phổ biến
Buồn nôn	Không phổ biến
Rối loạn nhu động dạ dày ruột	Hiếm gặp

Ví dụ:

Tiêu chảy	Hiếm gặp
Táo bón	Hiếm gặp
Nôn	Hiếm gặp

Phù miệng	Hiếm gặp
Viêm miệng	Hiếm gặp

Rối loạn da và mô dưới da:

Phản ứng da	Không phổ biến
Tiết nhiều mồ hôi	Hiếm gặp
Phát ban	Hiếm gặp
Mày đay	Hiếm gặp
Ngứa	Hiếm gặp

Rối loạn tâm thần và mô liên kết

Co thắt cơ	Hiếm gặp
Yếu cơ	Hiếm gặp
Đau cơ	Hiếm gặp

Rối loạn thận và tiết niệu:

Ứ tiểu ⁽²⁾	Hiếm gặp
Rối loạn toàn thân và tại vi trí sử dụng:	
Suy nhược	Hiếm gặp

Xét nghiệm:

Tăng huyết áp tâm thu	Không phổ biến
Giảm huyết áp tâm trương	Hiếm gặp

⁽¹⁾ Những biến chứng về mắt đã được báo cáo khi ipratropium bromid dạng khí dung tiếp xúc với mắt, kể cả khi dùng riêng lẻ hay kết hợp với thuốc kích thích beta, adrenergic – Xin xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

⁽²⁾ Cũng như các liệu pháp khí dung khác, co thắt phế quản nghịch lý có thể xảy ra với biểu hiện thở khó khê, khó thở tăng lên ngay sau khi dùng liều thuốc. Co thắt phế quản nghịch lý là phản ứng với thuốc giãn phế quản tác dụng nhanh và cần được điều trị ngay. Cần ngừng sử dụng COMBIVENT ngay lập

tức, bệnh nhân nên được đánh giá và có liệu pháp điều trị thay thế nếu cần thiết – Xin xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc.

⁽³⁾ Nguy cơ bị tiêu có thể tăng lên ở bệnh nhân có sẵn tắc nghẽn đường niệu

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc được sự những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Tiền chứng

Tác dụng của quá liều chủ yếu liên quan đến salbutamol. Các triệu chứng quá liều là các triệu chứng do kích thích quá mức beta adrenergic, chủ yếu là nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, run, tăng huyết áp, hạ huyết áp, hạ kali máu, tăng áp lực mạch máu, đau thắt ngực, loạn nhịp tim và cơn nóng bừng. Tình trạng nhiễm toan chuyển hóa cũng đã được ghi nhận khi quá liều salbutamol

Các triệu chứng quá liều với ipratropium bromid (như khô miệng, rối loạn điều tiết mắt) có tính chất nhẹ và thoáng qua do phạm vi điều trị rộng và sử dụng tại chỗ.

Điều trị

Nên ngừng dùng COMBIVENT. Nên xem xét đến việc theo dõi kiểm toan điện giải. Sử dụng thuốc ngủ, thuốc an thần, điều trị tích cực trong trường hợp nặng. Các thuốc đối kháng đặc hiệu phù hợp là các thuốc ức chế thụ thể beta, thích hợp hơn là chọn lọc trên beta₁; tuy nhiên, cần phải thận đến khả năng tăng tác ghen phối hợp và nên điều chỉnh liều thận trọng ở những bệnh nhân đang bị hen phế quản.

Đặc tính dược lý học

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: adrenergic kết hợp với kháng cholinergic cho bệnh lý tắc nghẽn đường hô hấp.
Mã ATC: R03AL02.

Cơ chế tác dụng và dược lực học

Ipratropium bromid là một hợp chất ammonium bậc bốn với đặc tính kháng cholinergic (hiệt thần kinh đối giao cảm). Trong các nghiên cứu phi lâm sàng, thuốc thể hiện tác dụng ức chế các phản xạ qua trung gian dây thần kinh phế vị bằng cách đối kháng tác dụng của acetylcholine, một chất dẫn truyền phóng thích từ thần kinh phế vị. Các thuốc kháng cholinergic ngăn chặn sự gia tăng nồng độ Ca²⁺ nội bào gây ra bởi tương tác giữa acetylcholin và thụ thể muscarinic ở cơ trơn khi phế quản. Ca²⁺ được giải phóng qua trung gian là hệ truyền tin thứ hai chứa IP₃ (inositol triphosphate) và DAG (diacylglycerol).

Hiện tượng co thắt phế quản sau khi dung ipratropium bromid chủ yếu là tác dụng cục bộ và đặc hiệu tại phổi và bản chất không có tác dụng toàn thân.

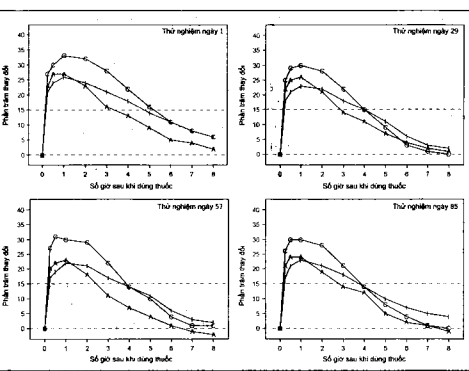
Salbutamol sulfat là một chất kích thích beta₂, adrenergic với tác dụng trên cơ trơn đường hô hấp gây giãn cơ. Salbutamol gây giãn toàn bộ cơ trơn từ khí quản đến tiểu phế quản tận và chống lại các kích thích gây co thắt phế quản.

COMBIVENT dạng khí dung cung cấp sự phóng thích đồng thời ipratropium bromid và salbutamol sulfat cho tác dụng phối hợp lên cả thụ thể muscarinic và beta₂-adrenergic ở phổi gây giãn phế quản vượt trội so với khi dùng các thuốc chứa thành phần đơn lẻ.

Các thử nghiệm lâm sàng

Những nghiên cứu có đối chứng ở bệnh nhân co thắt phế quản có hồi phục cho thấy COMBIVENT có tác dụng giãn phế quản khi dùng dưới dạng khí dung mạnh hơn mỗi hoạt chất đơn lẻ của thuốc và không làm tăng tác dụng ngoại ý.

Trong một thử nghiệm then chốt 85 ngày, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, tiến hành song song, 652 bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) được đánh giá về hiệu quả giãn phế quản khi dùng COMBIVENT UDV (222 bệnh nhân) so với từng thành phần riêng lẻ của thuốc, ipratropium bromid (214 bệnh nhân) và salbutamol sulfate (216 bệnh nhân). Trong nghiên cứu này, COMBIVENT UDV cải thiện đáng kể chức năng phổi được chứng minh bởi FEV1 tăng 15% hoặc cao hơn so với giá trị nền. Thời gian trung bình để FEV1 bắt đầu tăng 15% là 15 phút ở mỗi nhóm điều trị. Thời gian trung bình để đạt tác dụng tối đa là một giờ đối với COMBIVENT UDV, trong khoảng một đến hai giờ đối với nhóm ipratropium, và 30 phút đến một giờ đối với nhóm salbutamol. Thời gian tác dụng trung bình là 3-5 giờ khi dùng COMBIVENT UDV, so với 4 giờ khi dùng ipratropium bromid và 2-3 giờ khi dùng salbutamol sulfate.



Kết quả từ thử nghiệm then chốt 85 ngày, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, tiến hành song song, 652 bệnh nhân với bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD); phần trăm thay đổi FEV1 trung bình theo thời gian so với giá trị ban đầu=C= phối hợp hai thành phần (n=213), I=ipratropium (n=209), A=Albuterol (n=207)

Trong một thử nghiệm phụ trợ 85 ngày, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, tiến hành song song, 195 bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính được điều trị ngẫu nhiên bằng máy khí dung điều khiển bằng áp lực với salbutamol (2,5 mg trong lọ đơn liều 3mL) cũng 0,3 mL giả được hoặc 0,3 mL dung dịch ipratropium bromid (500 mcg), 3 lần mỗi ngày trong 3 tháng. Trong nghiên cứu này, COMBIVENT UDV (salbutamol sulfate và ipratropium bromid) cải thiện đáng kể chức năng phổi được chứng minh bởi FEV1 tăng 15% hoặc cao hơn so với giá trị nền. Thời gian trung bình để FEV1 bắt đầu tăng 15% là 15 phút ở cả hai nhóm. Hiệu quả tối đa đạt được đối với phối hợp ipratropium/salbutamol là 1-2 giờ, so với phối hợp giả được/salbutamol là 1 giờ. Thời gian tác dụng trung bình là 5-7 giờ đối với phối hợp ipratropium/salbutamol, so với 3-4 giờ đối với phối hợp giả được/salbutamol.

Các nghiên cứu này đã chứng minh từng thành phần của COMBIVENT UDV góp phần vào hiệu quả khi phối hợp, đặc biệt trong 4 giờ đầu sau khi dùng thuốc, và COMBIVENT UDV hiệu quả hơn đáng kể so với khi dùng riêng lẻ ipratropium bromid hoặc salbutamol sulfate

Bệnh nhi

Chưa có nghiên cứu của COMBIVENT trên bệnh nhi

Đặc tính dược động học

Sử dụng đồng thời ipratropium bromid và salbutamol sulfat không gây ảnh hưởng tới việc hấp thu của từng thành phần trong cơ thể và do đó tác dụng cộng hợp của COMBIVENT là tác dụng kết hợp tại chỗ trên phổi sau khi hít dung.

Ipratropium bromid

Hấp thu

Tổng lượng ipratropium (hoạt chất gốc) thải trừ qua thận (0 – 24 giờ) khoảng 46% liều dùng đường tĩnh mạch, dưới 1% liều đường uống và khoảng 3 – 4% liều khí dung. Dựa trên những dữ liệu hiện có, sinh khả dụng toàn phần của ipratropium bromid đường uống và đường khí dung ước tính lần lượt là 2% và 7 đến 9%. Xem xét đến yếu tố này thì lượng ipratropium bromid nuốt vào không đóng góp đáng kể vào phân bố toàn thân.

Phân bố

Các thông số động học mô tả sự phân bố ipratropium được tính toán từ nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi tiêm truyền tĩnh mạch. Nồng độ thuốc trong huyết tương được ghi nhận giảm mạnh chóng qua 2 giai đoạn. Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định (V_{ss}) khoảng 176 L (= 2,4 L/kg). Thuốc gắn rất ít với protein huyết tương (dưới 20%). Các nghiên cứu phi lâm sàng cho thấy ipratropium amin bậc 4 không qua được nhau thai và hàng rào máu não.

Chuyển dạng sinh học

Thời gian bán thải xấp xỉ 1,6 giờ. Độ thanh thải toàn phần của ipratropium là 2,3 L/phút và độ thanh thải qua thận là 0,9 L/phút. Sau khi tiêm truyền tĩnh mạch, khoảng 60% liều thuốc có khả năng được chuyển hóa phần lớn tại gan qua con đường oxy hóa.

Thải trừ

Trong một nghiên cứu về cân bằng thải trừ, tổng lượng phóng xạ liên quan đến thuốc (bao gồm hoạt chất ban đầu và tất cả các chất chuyển hóa) thải trừ qua thận (6 ngày) là 72,1% liều tiêm truyền tĩnh mạch, 9,3% liều đường uống và 3,2% liều khí dung. Tổng lượng phóng xạ thải trừ qua phân chiếm 6,3% liều tiêm truyền tĩnh mạch, 88,5% liều đường uống và 69,4% liều khí dung. Tính theo lượng phóng xạ liên quan đến thuốc được thải trừ sau khi dùng đường tĩnh mạch thì thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận. Thời gian bán thải của phóng xạ liên quan đến thuốc (hoạt chất ban đầu và các chất chuyển hóa) là 3,6 giờ. Chất chuyển hóa chính thải trừ qua đường niệu gần yếu với thụ thể muscarinic và được cho là không có hoạt tính.

Salbutamol

Hấp thu và phân bố

Salbutamol được hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi dùng đường uống do nuốt phải khí phun khí dung hoặc uống qua đường tiêu hóa và có sinh khả dụng đường uống vào khoảng 50%. Nồng độ đỉnh trung bình của salbutamol trong huyết tương là 492 pg/mL đạt được trong vòng 3 giờ sau khi hít dung với COMBIVENT. Các thông số động học được tính toán từ nồng độ thuốc trong huyết tương sau khi tiêm truyền tĩnh mạch. Thể tích phân bố biểu kiến (V_z) vào khoảng 156 L (= 2,5 L/kg). Khoảng 8% thuốc gắn với protein huyết tương. Trong các nghiên cứu phi lâm sàng, khoảng 5% nồng độ salbutamol trong máu được tìm thấy trong nước. Tuy nhiên, điều này chủ yếu dựa trên các sự phân bố của chất này trong phần dịch ngoại bào của não.

Chuyển dạng sinh học và Thải trừ

Sau khi hít một liều

THIS DRUG IS ONLY USED WITH DOCTOR'S PRESCRIPTION
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN
READ THE PACKAGE INSERT CAREFULLY BEFORE USE

Composition
1 unit-dose vial (2.5 ml) nebuliser solution contains:
Active Ingredient(s):
(8*r*)-3*a*-hydroxy-8-isopropyl-1*a*H,5*a*H-tropanium bromide (±)-tropate monohydrate 522mcg
(= ipratropium bromide)
Corresponding to 500 mcg ipratropium bromide anhydrous
di((RS)-2-tert-butylamino-1-(4-hydroxy-3-hydroxymethyl-phenyl) ethanol) sulphate 3013 mcg
(= salbutamol sulphate)
Corresponding to 2500 mcg salbutamol base
Excipients: Sodium chloride, hydrochloric acid, purified water

Pharmaceutical form
Clear, colourless or almost colourless liquid, free from suspended particles, filled into polyethylene unit-dose vials.

Indications
COMBIVENT nebuliser solution in unit dose vials are indicated for the management of reversible bronchospasm associated with obstructive airway diseases in patients who require more than a single bronchodilator.

Dosage and administration
Because of insufficient information in children COMBIVENT is not indicated for paediatric patients.
COMBIVENT has not been studied in patients with hepatic or renal insufficiency. It should be used with caution in those patient populations.

Patients should be advised to consult physician or the nearest hospital immediately in the case of acute or rapidly worsening dyspnoea if additional inhalations of COMBIVENT do not produce an adequate improvement.

If higher than recommended doses of COMBIVENT are required to control symptoms, the patients' therapy plan should be reviewed.
In asthma, concomitant anti-inflammatory therapy should be considered.

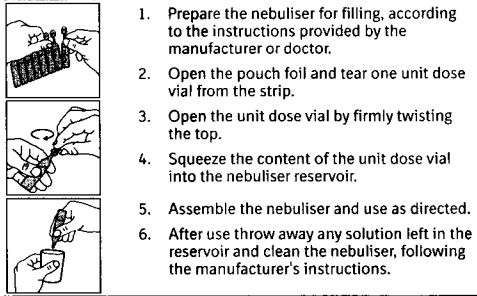
The following doses of COMBIVENT are recommended for adults (including elderly patients):
COMBIVENT nebuliser solution in unit dose vials may be administered from a suitable nebuliser or an intermittent positive pressure ventilator.
Treatment should be initiated and administered under medical supervision, e.g. in the hospital setting. Home based treatment can be recommended in exceptional cases (severe symptoms or experienced patients requiring higher doses) when a low dose rapid acting beta-agonist bronchodilator has been insufficient in providing relief after consultation with an experienced physician.
The treatment with the nebuliser solution in UDV's should always be started with the lowest recommended dose (1 UDV). In very severe cases two unit dose vials may be required for symptom relief. Administration should be stopped when sufficient symptom relief is achieved.

Treatment of acute attacks
1 unit dose vial is sufficient for prompt symptom relief in many cases. In severe cases if an attack has not been relieved by one unit dose vial, the administration of a second unit dose vial may be required. Patients should be advised to consult the physician or the nearest hospital immediately in these cases.

Maintenance treatment
1 unit dose vial three or four times daily.

Instructions for use
The unit dose vials are intended only for inhalation with suitable nebulising devices and should not be taken orally or administered parenterally.

The content of the unit dose vials does not need to be diluted for nebulization.



Since the unit dose vials contain no preservative, it is important that the contents are used soon after opening and that a fresh vial is used for each administration to avoid microbial contamination. Partly used, opened or damaged unit dose vials should be discarded.

It is strongly recommended not to mix COMBIVENT nebuliser solution with other drugs in the same nebuliser.

Contra-indications
COMBIVENT is contraindicated in:

- Patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy or tachyarrhythmia.
- Patients with known hypersensitivity to atropine or its derivatives or to any other component of the product.

Warning and Precautions for use
Hypersensitivity
Immediate hypersensitivity reactions may occur after administration of COMBIVENT, as demonstrated by rare cases of urticaria, angioedema, rash, bronchospasm and oropharyngeal oedema.

Paradoxical bronchospasm
As with other inhaled medicines COMBIVENT® may result in paradoxical bronchospasm that may be life-threatening. If paradoxical bronchospasm occurs COMBIVENT should be discontinued immediately and substituted with an alternative therapy.

Ocular complications
There have been isolated cases of ocular complications (i.e. mydriasis, increased intraocular pressure, narrow-angle glaucoma, eye pain) when aerosolised ipratropium bromide either alone or in combination with an adrenergic beta2-agonist, has come in contact with the eyes.

Eye pain or discomfort, blurred vision, visual halos or colored images in association with red eyes from conjunctival congestion and corneal oedema may be signs of acute narrow-angle glaucoma. Should any combination of these symptoms develop, treatment with miotic drops should be initiated and specialist advice sought immediately.

Patients must be instructed in the correct administration of COMBIVENT. Care must be taken not to allow the solution or mist to enter into the eyes. Patients who may be predisposed to glaucoma should be warned specifically to protect their eyes.
It is recommended that nebuliser solution in unit dose vials (UDV) be administered via a mouth piece. If this is not available and a nebuliser mask is used, it must fit properly.

Systemic effects
In the following conditions COMBIVENT should only be used after careful risk/benefit assessment, especially when doses higher than recommended are used: insufficiently controlled diabetes mellitus, recent myocardial infarction, severe organic heart or vascular disorders, hyperthyroidism, phaeochromocytoma, risk of narrow-angle glaucoma, prostatic hypertrophy or bladder-neck obstruction.

Cardiovascular effects
Cardiovascular effects may be seen with sympathomimetic drugs, including COMBIVENT. There is some evidence from post-marketing data and published literature of rare occurrences of myocardial ischaemia associated with salbutamol. Patients with underlying

severe heart disease (e.g. ischaemic heart disease, arrhythmia or severe heart failure) who are receiving salbutamol for respiratory disease, should be warned to seek medical advice if they experience chest pain or other symptoms of worsening heart disease. Attention should be paid to assessment of symptoms as dyspnoea and chest pain, as they may be of either respiratory or cardiac origin.

Hypokalaemia
Potentially serious hypokalaemia may result from beta2-agonist therapy. Additionally, hypoxia may aggravate the effects of hypokalaemia on cardiac rhythm. In such situations, monitoring of serum potassium levels is recommended. Gastro-intestinal motility disturbances
Patients with cystic fibrosis may be more prone to gastro-intestinal motility disturbances.

Dyspnoea
In the case of acute, rapidly worsening dyspnoea (difficulty in breathing) a doctor should be consulted immediately.
Interference with laboratory tests or other diagnostic measures
The use of COMBIVENT may lead to positive results with regards to salbutamol in tests for nonclinical substance abuse, e.g. in the context of athletic performance enhancement (doping).

Interactions
The chronic co-administration of COMBIVENT with other anticholinergic drugs has not been studied. Therefore, the chronic co-administration of COMBIVENT with other anticholinergic drugs is not recommended.
The concurrent administration of xanthine derivatives as well as other beta-adrenergics and anticholinergics may increase the side effects.

Beta₂-agonist induced hypokalaemia may be increased by concomitant treatment with xanthine derivatives, glucocorticosteroids and diuretics. This should be taken into account particularly in patients with severe airway obstruction.

Hypokalaemia may result in an increased susceptibility to arrhythmias in patients receiving digoxin.
It is recommended that serum potassium levels be monitored in such situations.

A potentially serious reduction in bronchodilator effect may occur during concurrent administration of beta-blockers.

Beta₂-adrenergic agonists should be administered with caution to patients being treated with monoamine oxidase inhibitors or tricyclic antidepressants, since the action of beta₂-adrenergic agonists may be enhanced.

Inhalation of halogenated hydrocarbon anaesthetics such as halothane, trichloroethylene and enflurane may increase the susceptibility to the cardiovascular effects of beta₂-agonists.

Incompatibilities
Because there are no studies on drug incompatibilities, do not mix this drug with other drugs

Use in pregnancy and lactation

Pregnancy
The safety of COMBIVENT during human pregnancy has not been established. The inhibitory effect of COMBIVENT on uterine contraction should be taken into account. The benefits of using COMBIVENT during a confirmed or suspected pregnancy must be weighed against possible hazards to the unborn child. The usual precautions regarding the use of drugs in pregnancy, especially during the first trimester, should be observed.

For ipratropium bromide, nonclinical studies have shown no embryotoxic or teratogenic effects following inhalation or intranasal application at doses considerably higher than those recommended in man. For salbutamol sulphate, non-inhalation nonclinical studies did not indicate direct or indirect harmful effects unless the inhalation Maximum Recommended Human Daily Dose (MRHDD) was exceeded.

Lactation
It is not known whether ipratropium bromide and salbutamol sulphate are excreted in breast milk. It is considered unlikely that ipratropium bromide would reach the infant to an important extent, especially when administered by inhalation. However, caution should be exercised when COMBIVENT is administered to nursing mothers.

Fertility
No studies on the effect on human fertility have been conducted for COMBIVENT. Clinical data on fertility are neither available for the combination of ipratropium bromide and salbutamol sulphate nor for each of the two components of the combination. Nonclinical studies performed with ipratropium bromide and salbutamol showed no adverse effect on fertility.

Effects on ability to drive and use machine
No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.
However, patients should be advised that they may experience undesirable effects such as dizziness, accommodation disorder, mydriasis and blurred vision during treatment with COMBIVENT. Therefore, caution should be recommended when driving a car or operating machinery. If patients experience the above mentioned side effects they should avoid potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.

Adverse reaction
Many of the listed undesirable effects can be assigned to the anticholinergic and beta2-sympathomimetic properties of COMBIVENT. As with all inhalation therapy COMBIVENT may show symptoms of local irritation. Adverse drug reactions were identified from data obtained in clinical trials and pharmacovigilance during post approval of the drug.
The most frequent side effects reported in clinical trials were headache, throat irritation, cough, dry mouth, gastrointestinal motility disorders (including constipation, diarrhoea and vomiting), nausea and dizziness.
The following side effects have been reported based on clinical trials involving 3488 patients.

Frequencies	
Very common	≥ 1/10
Common	≥ 1/100 <1/10
Uncommon	≥ 1/1,000 <1/100
Rare	≥ 1/10,000 < 1/1,000
Very Rare	< 1/10,000
Not known	Frequency cannot be estimated from the available data

Immune system disorders:	
Anaphylactic reaction	Rare
Hypersensitivity	Rare
Angioedema of the tongue, lips and face	Rare

Metabolism and nutrition disorders:	
Hypokalaemia	Rare

Psychiatric disorders:	
Nervousness	Uncommon
Mental disorder	Rare

Nervous system disorders:	
Dizziness	Uncommon
Headache	Uncommon
Tremor	Uncommon

Eye disorders:	
Accommodation disorder	Rare
Corneal oedema	Rare
Glaucoma ⁽¹⁾	Rare
Eye pain ⁽¹⁾	Rare
Increased intraocular pressure ⁽¹⁾	Rare
Mydriasis ⁽¹⁾	Rare
Blurred vision	Rare
Conjunctival hyperaemia	Rare
Halo vision	Rare

Cardiac disorders:	
Palpitations	Uncommon
Tachycardia	Uncommon
Arrhythmia	Rare
Atrial fibrillation	Rare
Myocardial ischaemia	Rare
Supraventricular tachycardia	Rare
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:	
Cough	Uncommon
Dysphonia	Uncommon
Throat irritation	Uncommon
Bronchospasm	Rare
Paradoxical bronchospasm ⁽²⁾	Rare
Dry Throat	Rare
Laryngospasm	Rare
Pharyngeal oedema	Rare

Gastrointestinal disorders:	
Dry mouth	Uncommon
Nausea	Uncommon
Gastrointestinal motility disorder	Rare
e.g. Diarrhoea	Rare
e.g. Constipation	Rare
e.g. Vomiting	Rare
Mouth oedema	Rare
Stomatitis	Rare

Skin and subcutaneous tissue disorders:	
Skin reactions	Uncommon
Hyperhidrosis	Rare
Rash	Rare
Urticaria	Rare
Pruritus	Rare

Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Muscle spasms	Rare
Muscular weakness	Rare
Myalgia	Rare

Renal and urinary disorders:	
Urinary retention ⁽³⁾	Rare

General disorders and administration site conditions:	
Asthenia	Rare

Investigations:	
Systolic blood pressure increased	Uncommon
Diastolic blood pressure decreased	Rare

⁽¹⁾ ocular complications have been reported when aerosolised ipratropium bromide, either alone or in combination with an adrenergic beta₂-agonist, has come into contact with the eyes – see section Special warnings and precautions.
⁽²⁾ as with other inhalation therapy paradoxical bronchospasm may occur with an immediate increase in wheezing and shortness of breath after dosing. Paradoxical bronchospasm responds to a rapid-acting inhaled bronchodilator and should be treated straightaway. COMBIVENT should be discontinued immediately, the patient should be assessed and alternative therapy instituted if necessary – see section Special warnings and precautions
⁽³⁾ the risk of urinary retention may be increased in patients with pre-existing urinary outflow tract obstruction.

Inform your doctor or pharmacist immediately about side effects that occur while taking the drug.

Overdoses
Symptoms
The effects of overdosage are expected to be primarily related to salbutamol.

The expected symptoms with overdosage are those of excessive beta-adrenergic-stimulation, the most prominent being tachycardia, palpitation, tremor, hypertension, hypotension, hypokalaemia, widening of the pulse pressure, anginal pain, arrhythmias, and flushing. Metabolic acidosis has also been observed with overdosage of salbutamol.

Expected symptoms of overdosage with ipratropium bromide (such as dry mouth, visual accommodation disorders) are mild and transient in nature in view of the wide therapeutic range and topical administration.

Therapy
Treatment with COMBIVENT should be discontinued. Acid base and electrolyte monitoring should be considered.
Administration of sedatives, tranquilizers, in severe cases intensive therapy.

Beta-receptor blockers, preferably beta1-selective, are suitable as specific antidotes; however, a possible increase in bronchial obstruction must be taken into account and the dose should be adjusted carefully in patients suffering from bronchial asthma.

Pharmacological properties
Pharmacodynamics
Pharmacotherapeutic group: Adrenergics in combination with anticholinergics for obstructive airway diseases.
ATC code: R03AL02

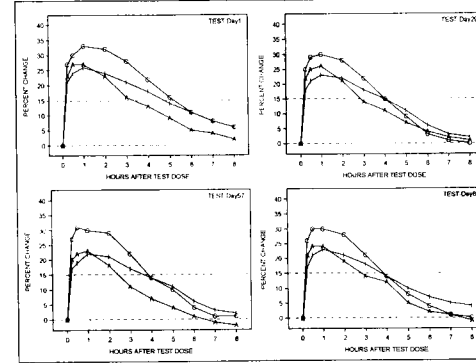
Mode of action and pharmacodynamics
Ipratropium bromide is a quaternary ammonium compound with anticholinergic (parasympatholytic) properties. In nonclinical studies, it appears to inhibit vagally mediated reflexes by antagonizing the action of acetylcholine, the transmitter agent released from the vagus nerve. Anticholinergics prevent the increase in intracellular concentration of Ca²⁺ which is caused by interaction of acetylcholine with the muscarinic receptor on bronchial smooth muscle. Ca²⁺ release is mediated by the second messenger system consisting of IP3 (inositol triphosphate) and DAG (diacylglycerol).

The bronchodilation following inhalation of ipratropium bromide is primarily local and site specific to the lung and not systemic in nature. Salbutamol sulphate is a beta₂-adrenergic agent which acts on airway smooth muscle resulting in relaxation. Salbutamol relaxes all smooth muscle from the trachea to the terminal bronchioles and protects against all bronchoconstrictor challenges.

COMBIVENT in inhalation solution form provides the simultaneous release of ipratropium bromide and salbutamol sulphate allowing the additive effect on both muscarinic and beta2-adrenergic receptors in the lung resulting in a bronchodilation which is superior to that provided by each single agent.

Clinical trials
Controlled studies in patients with reversible bronchospasm have demonstrated that COMBIVENT has a greater bronchodilator effect utilizing inhalation solution than either of its components and there was no potentiation of adverse events.

In a pivotal 85 day multi-center, randomized, double-blind, parallel trial, 652 patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) were evaluated for the bronchodilator efficacy of COMBIVENT UDV (222 patients) in comparison to its components, ipratropium bromide (214 patients) and salbutamol sulfate (216 patients). In this study, COMBIVENT UDV produced significant improvements in pulmonary function as demonstrated by increases in FEV1 of 15% or more compared with baseline. The median time to onset of a 15% increase in FEV1 was 15 minutes for each treatment group. The median time to peak was one hour for COMBIVENT UDV, and ranged from one to two hours for the ipratropium group and 30 minutes to 1 hour for the salbutamol group. The median duration of effect was 3-5 hours for COMBIVENT UDV compared to 4 hours for ipratropium bromide and 2-3 hours for salbutamol sulfate.



Results from a pivotal 85 day multi-center, randomized, double-blind, parallel trial, 652 patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD); percent changes in mean FEV1 from test day baseline, C=combination (n=213), I=Ipratropium (n=209), A=Albuterol (n=207).

In a supportive 85 day, multi-center, randomized, double-blind, parallel trial, 195 COPD patients were randomly treated by compressor-driven nebulizer using salbutamol (2.5 mg in 3 mL UDV) with either 0.3 mL placebo or 0.3 mL Ipratropium bromide solution (500 mcg), 3 times daily for 3 months. In this study, COMBIVENT UDV (salbutamol sulfate and ipratropium bromide) produced significant improvements in pulmonary function as demonstrated by increase in FEV1 of 15% or more compared to baseline. The median time to onset of a 15% increase in FEV1 was 15 minutes for both groups. Peak effect was reached 1-2 hours in the ipratropium/salbutamol combination, compared with 1 hour in the placebo/salbutamol combination. The median duration of action was 5-7 hours for the ipratropium/salbutamol combination compared with 3-4 hours for placebo/salbutamol combination.

These studies demonstrated that each component of COMBIVENT UDV contributed to the efficacy of the combination, especially during the first 4 hours after administration, and that COMBIVENT UDV was significantly more effective than ipratropium bromide or salbutamol sulfate administered alone.

Paediatric population
COMBIVENT has not been studied in the paediatric population.

Pharmacokinetics
Coadministration of ipratropium bromide and salbutamol sulphate does not potentiate the systemic absorption of either component and therefore the additive activity of COMBIVENT is due to the combined local effect on the lung following inhalation.

Ipratropium
Absorption
Cumulative renal excretion (0-24 hrs) of ipratropium (parent compound) is approximated to 46% of an intravenously administered dose, below 1% of an oral dose and approximately 3-4% of an inhaled dose. Based on these data, the total systemic bioavailability of oral and inhaled doses of ipratropium bromide is estimated at 2% and 7 to 9% respectively. Taking this into account, swallowed dose portions of ipratropium bromide do not relevantly contribute to systemic exposure.

Distribution
Kinetic parameters describing the disposition of ipratropium were calculated from plasma concentrations after i.v. administration. A rapid biphasic decline in plasma concentrations is observed. The apparent volume of distribution at steady-state (Vdss) is approximately 176 L (± 2.4 L/kg). The drug is minimally (less than 20%) bound to plasma proteins. Nonclinical data indicate that the quaternary amine ipratropium does not cross the placental or the blood-brain barrier.

Biotransformation
The half-life of the terminal elimination phase is approximately 1.6 hours. Ipratropium has a total clearance of 2.3 L/min and a renal clearance of 0.9 L/min. After intravenous administration approximately 60% of a dose is metabolised, the major portion probably in the liver by oxidation.

Elimination
In an excretion balance study cumulative renal excretion (6 days) of drug-related radioactivity (including parent compound and all metabolites) accounted for 72.1% after intravenous administration, 9.3% after oral administration and 3.2% after inhalation. Total radioactivity excreted via the faeces was 6.3% following intravenous application, 88.5% following oral dosing and 69.4% after inhalation. Regarding the excretion of drug-related radioactivity after intravenous administration, the main excretion occurs via the kidneys. The half-life for elimination of drug-related radioactivity (parent compound and metabolites) is 3.6 hours. The main urinary metabolites bind poorly to the muscarinic receptor and have to be regarded as ineffective.

Salbutamol
Absorption and Distribution
Salbutamol is rapidly and completely absorbed following oral administration either by the inhaled or gastric route and has an oral bioavailability of approximately 50%. Mean peak plasma salbutamol concentrations of 492 pg/ml occur within three hours after inhalation of COMBIVENT. Kinetic parameters were calculated from plasma concentrations after i.v. administration. The apparent volume of distribution (Vz) is approximately 156 L (± 2.5 L/kg). Only 8% of the drug is bound to plasma proteins. In nonclinical trials, levels of approximately 5% of the plasma level of salbutamol are found in the brain. However, this amount probably represents the distribution of the substance in the extracellular water of the brain

Biotransformation and Elimination
Following this single inhaled administration, approximately 27% of the estimated mouthpiece dose is excreted unchanged in the 24-hour urine. The mean terminal half-life is approximately 4 hours with a mean total clearance of 480 mL/min and a mean renal clearance of 291 mL/min. Salbutamol is conjugatively metabolised to salbutamol 4'-O-sulphate. The R(-)-enantiomer of salbutamol (levosalbutamol) is preferentially metabolised and is therefore cleared from the body more rapidly than the S(+)-enantiomer. Following intravenous administration, urinary excretion was complete after approximately 24 hours. The majority of the dose was excreted as parent compound (64.2%) and 12.0% were excreted as sulphate conjugate. After oral administration urinary excretion of unchanged drug and sulphate conjugate were 31.8% and 48.2% of the dose, respectively.

Shelf-life
24 months since manufacturing date.
Storage condition
Store below 30°C, protect from light.
Availability
Vial of 2.5 mL; box of 10 vials.

Specification
In-house
Manufactured by
Laboratoire UNITHER
Espace Industriel Nord,
151 rue André Durouchiez
CS 28028, 80084 Amiens Cedex 2,
France
COMUDV05/17072018