

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：劉小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23323

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年08月12日

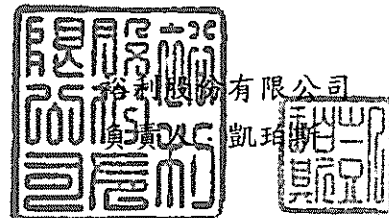
發文字號：111 裕字-第001232號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「ATROVENT NEBULISER SOLUTION 0.5MG/2ML IN UNIT-DOSE VIALS(定喘樂單一劑量吸入液0.5毫克/2毫升)」(衛署藥輸字第018863號)仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「ATROVENT NEBULISER SOLUTION 0.5MG/2ML IN UNIT-DOSE VIALS(定喘樂單一劑量吸入液0.5毫克/2毫升)」(衛署藥輸字第018863號)，承蒙貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號2982201起仿單變更，最新核准函及變更內容標示文檔請見附件。
- 三、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文及相關資料





Boehringer
Ingelheim

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段2號12樓
承辦人：邱瓊茹
電 話：02-25032636

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 111 年 8 月 5 日

發文字號：(111) 百總字第 128 號

附 件：

請 貴公司函轉 「定喘樂單一劑量吸入液 0.5 毫克/2 毫升 (ATROVENT NEBULISER SOLUTION 0.5MG/2ML IN UNIT-DOSE VIALS) (衛署藥輸字第 018863 號)」 仿單變更一案，行文內容如下：

主旨： 本公司產品「定喘樂單一劑量吸入液 0.5 毫克/2 毫升 (ATROVENT NEBULISER SOLUTION 0.5MG/2ML IN UNIT-DOSE VIALS) (衛署藥輸字第 018863 號)」，藥品仿單更新相關事宜。請查照！

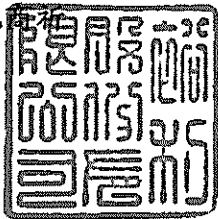
說明：

- 一、 本公司產品「定喘樂單一劑量吸入液 0.5 毫克/2 毫升 (ATROVENT NEBULISER SOLUTION 0.5MG/2ML IN UNIT-DOSE VIALS) (衛署藥輸字第 018863 號)」，因核定仿單內容變更，最新核准仿單及變更內容標示文檔請見附件。
- 二、 自本產品批號第 **2982201** 起，將啟用最新核准之仿單。

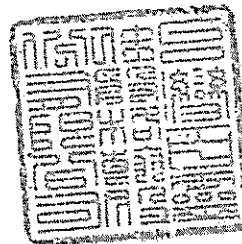
敬祝醫安！

內文至此

敬祝

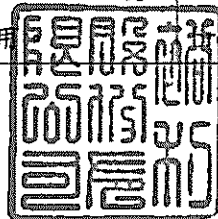


台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
代表人：邱建誌



仿單變更前後比對表

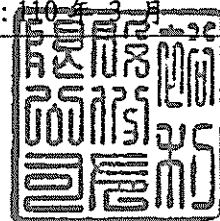
仿單段落	變更前仿單	變更後仿單
全仿單	“病患”或“患者”皆修改為“病人”	
藥理性質	ATROVENT (ipratropium bromide)為四級銨鹽化合物.... 臨床前及臨床的研究證實 ATROVENT (ipratropium bromide)不會影響呼吸道黏膜之分泌、黏膜纖毛之清潔作用或氣體交換。	作用機轉 ATROVENT (ipratropium bromide)為四級銨鹽化合物.... 非臨床及臨床的研究證實 ATROVENT (ipratropium bromide)不會影響呼吸道黏膜之分泌、黏膜纖毛之清潔作用或氣體交換。
藥物動力學-吸收	0-24 小時原型化合物的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，吸入劑量則約為 3 至 13%。根據這些數據估計...	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...
藥物動力學-生物轉化	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為微弱或無結合作用，因此這些代謝物應視為沒有作用。	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為微弱或無親和力，因此這些代謝物應視為沒有作用。
藥物動力學-排除	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)的累積腎臟排泄量(6 天)佔 72.1%...	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%...
用法用量	ATROVENT 可與吸入性 β 作用劑併用。	ATROVENT 可與吸入性 β 促效劑併用。
使用方法	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 BEROTEC 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。如用有壁式氧氣時，投予本溶液流速最好是 6-8 公升/分鐘。 ATROVENT 吸入液可同時與祛痰劑 MUCOSOLVAN 吸入液、BISOLVON 吸入液或 BEROTEC 吸入液使用	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、omhexine hydrochloride 吸入液或



		fenoterol hydrobromide 吸入液使用。
使用方法-步驟	6. 照指示裝置組合及使用噴霧器。	6. 照指示組合裝置及使用噴霧器。
開車與機器操作	對開車與機器操作能力的影響 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，應告知病患，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副作用。因此，開車與機器操作時應特別謹慎。	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	副作用 ATROVENT 的許多不良副作用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。藥物不良反應已從臨床試驗與上市後藥物安全監測所取得的資料確認。	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。
不良反應	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。	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
毒物學-重複劑量毒性	重複劑量毒性研究已經完成於老鼠、兔子、狗與恆河猴。老鼠、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(NOAE)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副作用。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。老鼠口服 18 個月其沒有不良反應的劑量為 0.5	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(NOAE)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，沒有任何 ipratropium bromide 新增的毒性資料。一項針對狗所作長達 6 個月，以鼻內投藥方式的研究顯示，無不良副作用劑量高於 0.2 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。	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。
毒物學-基因遺傳毒性及致癌性	遺傳毒性及致癌性 遺傳毒性證據。 大鼠與老鼠長期的研究中並未顯示有發生惡性腫瘤或癌症之作用。 技術上可行之定量噴霧劑之最大吸入劑量老鼠為 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。	基因毒性及致癌性 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。 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。
修訂日期	20150728	11 APR 2019 修訂日期: 110 年 3 月 核准日期: 110 年 3 月

為製作變更前後比對表，僅擷取部分仿單資訊，請以完整仿單為主。



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。

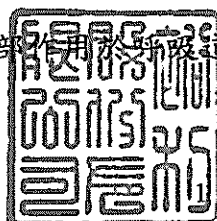
在對成人的研究中，已顯示 ATROVENT 之支氣管擴張作用，可治療氣喘所併發之急性支氣管痙攣。

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(V_{dss})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。

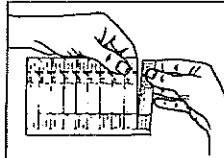
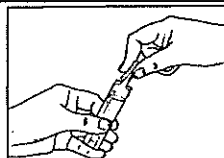
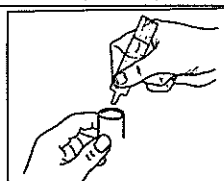
單一劑量吸入液僅能放入適當的噴霧裝置供吸入使用，不能口服或注射。

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，洗乾淨	

由於單一劑量吸入液不含保存劑，開瓶後應立即使用，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。

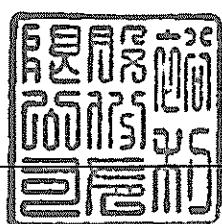
a. 安全性摘要

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
免疫系統異常	過敏
	類過敏反應
神經系統異常	頭痛
	暈眩
眼睛異常	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。

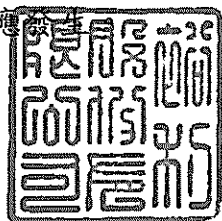
生殖及發育毒性

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(perinatal/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。

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

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司
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

正本

檔 號：

保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：黃小姐 02-27877421

電子郵件信箱：

104

台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國110年5月19日

發文字號：衛授食字第1106007021號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本1份

主旨：貴公司申請「定喘樂單一劑量吸入液0.5毫克/2毫升(ATROVENT NEBULISER SOLUTION 0.5MG/2ML IN UNIT-DOSE VIALS)」(衛署藥輸字第018863號)仿單變更一案(案號：1106007021)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

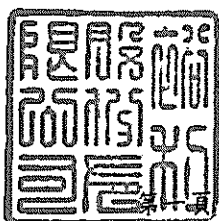
說明：

- 一、復貴公司110年3月12日110(百)登字第053號藥品變更登記申請書及110年5月11日110(百)登字第108號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人彭宜靖聯絡，電話：(02)8170-6000#510，E-mail: ycpeng904@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



第一頁 (共一頁)