RxCombivent®

Boehringer Ingelheim

THUỐC NÀY CHỈ DÙNG THEO ĐƠN THUỐC
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC 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:

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

(= ipratropium bromid) 522 mcg

tương ứng với 500 mcg ipratropium bromid dạng khan

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

(= salbutamol sulfat) 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 phân 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 nhiều 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 mức khuyến 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 sỹ 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 sỹ hoặc ngay lập tức đến bệnh viện gần nhất.

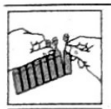
Điều trị duy trì

1 lọ đơn liều x 3 đến 4 lần/ngày

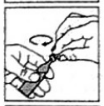
Hướng dẫn sử dụng

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 khí 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 vỉ 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 $beta_2$ adrenergic tiếp xúc với mắt.

Đau mắt hoặc khó chịu ở mắt, nhìn mờ, thấy hào quang hoặc nhìn hình ảnh bị nhuốm 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 tủy 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 hỏi ý kiến bác sỹ 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 ra 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 nhu 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 sỹ 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 lạm 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 $beta_2$ 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 giãn 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 $beta_2$-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 $beta_2$-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 trên hệ 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 COMBIVENT 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 khí dung hoặc đường trong mũi 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 trừ khi xông hít quá liều hàng ngày tối đa 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 dạng 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 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 đề 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 khí 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
Khô họng	Hiếm gặp
Co thắt thanh quản	Hiếm gặp
Phù họng	Hiếm gặp
Rối loạn dạ dày ruột:	
Khô miệng	Không phổ biến
Buồn nôn	Không phổ biến
Rối loạn nhu động dạ dày ruột Vi dụ:	Hiếm gặp
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 cơ xương 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 [3]	Hiếm gặp
Rối loạn toàn thân và tại vị 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 biểu 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$_2$ 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 khò khè, 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 bí tiểu có thể tăng lên ở bệnh nhân có sẵn tắc nghẽn đường niệu

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều và cách xử trí

Triệu 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 nông bứng. 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 tính đến khả năng tăng tắc nghẽn phế quản 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 (liệt 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 Ca^{++} nội bào gây ra bởi tương tác giữa acetylcholin và thụ thể muscarinic ở cơ trơn khí phế quản. Ca^{++} 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 khí dung ipratropium bromid chủ yếu là tác dụng cục bộ và đặc hiệu tại phổi và bản chất không có tác dụng toàn thân.

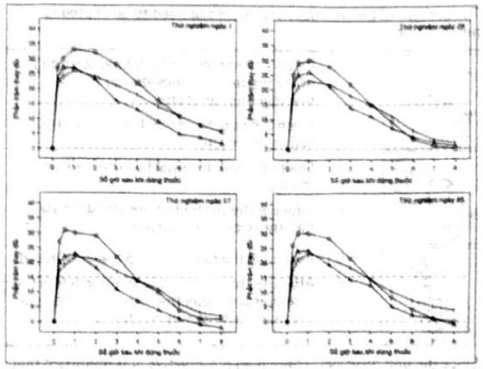
Salbutamol sulfat là một chất kích thích beta$_2$ adrenergic với tác dụng trên cơ trơn đường hô hấp gây giãn cơ. Salbutamol gây giãn toàn bộ cơ trơn từ khí quản đến tiểu phế quản tận và chống lại các kích thích gây co thắt phế quản.

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 beta$_2$-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 có bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD): phần trăm thay đổi FEV1 trung bình theo thời gian so với giá trị ban đầuC= 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 dụng điều khiển bằng áp lực với salbutamol (2,5 mg trong lọ đơn liều 3mL) cùng 0,3 mL giả dược 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 dược/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 dược/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 khí 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 nhanh chóng qua 2 giai đoạn. Thể tích phân bố biểu kiến ở trạng thái ổn định (Vdss) 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 oxi 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 gắn 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 khí 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 [Vz] 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 não. Tuy nhiên, điều này chủ yếu đại diện cho 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 duy nhất, khoảng 27% liều dùng ước tính qua ống ngậm được thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu trong 24 giờ. Thời gian bán thải trung bình khoảng 4 giờ với độ thanh thải toàn phần trung bình là 480 mL/phút và độ thanh thải qua thận trung bình là 291 mL/phút.

Salbutamol được chuyển hóa thành dạng liên hợp salbutamol 4'-O-sulfat. Đồng phân đối hình R(-) của salbutamol (levosalbutamol) chuyển hóa mạnh hơn vì vậy thải trừ ra khỏi cơ thể nhanh hơn đồng phân đối hình S(+). Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được thải trừ hoàn toàn qua đường niệu sau khoảng 24 giờ. Thuốc được thải trừ chủ yếu dưới dạng hoạt chất gốc (64,2%) và 12% dưới dạng liên hợp sulfat. Sau khi dùng thuốc đường uống, tỷ lệ thải trừ qua đường niệu của thuốc là 31,8% dạng hoạt chất gốc và 48,2% dạng liên hợp sulfat.

Hạn dùng

24 tháng kể từ ngày sản xuất

Điều kiện bảo quản

Bảo quản dưới 30°C, tránh ánh sáng.

Quy cách đóng gói

Lọ đơn liều chứa dung dịch dùng cho khí dung

Hộp 10 lọ chứa 2,5ml dung dịch dùng cho khí dung

Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

Tiêu chuẩn cơ sở

Cơ sở sản xuất:

Laboratoire UNITHER
Espace Industriel Nord,
151 rue André Durouchez
CS 28028, 80084 Amiens Cedex 2,
Pháp

COMUDV05/17072018

65NOT1130/G