

Ms. Lu Bihong  
15 Jul 2013

**Boehringer Ingelheim**  
Boehringer Ingelheim International GmbH

Date of preparation TD:	23. August 2007 / V1
Product + component:	Spiriva Respimat / 4 ml / Folding box
Identifier	68107 / EXP / 1
Layout:	BI Design
Dimension:	73 x 40 x 106 mm
Scale:	1 : 1
Circular of correction:	4
Date (final PDF):	10. Oktober 2007
Colours:	Black, Pink 720 c, Pan 3425 c, Pan 485 c
No. of films:	5
Software:	Adobe Illustrator 10
Manufacturer:	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
No. of code:	26
Sales/Samples/Clinic:	Registration sample

29/83 (54783 - 1531)



<b>Date of preparation TD:</b>	23. August 2007 / V1		
<b>Product + component:</b>	Spiriva Respimat / 4 ml product / Label		
<b>Identifier</b>	68106 / EXP / 1		
<b>Layout:</b>	BI Design		
<b>Dimension:</b>	28 x 32 mm		
<b>Scale:</b>	1 : 1		
<b>Circular of correction:</b>	1		
<b>Date (final PDF):</b>	28. August 2007		
<b>Colours:</b>	Black	Pan 324 c	Pan 3425 c
<b>No. of films:</b>	3		
<b>Software:</b>	Adobe Illustrator 10 or higher		
<b>Manufacturer:</b>	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG		
<b>No. of code:</b>	27		
<b>Sales/Samples/Clinic:</b>	Registration sample		



30 Jan 2013

Director of Applicant  
Lubihong

*mt*



A handwritten signature in black ink, consisting of a large, looped 'B' followed by a series of connected loops and a long horizontal stroke ending in a small hook.



**Boehringer  
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim International GmbH



<b>Date of preparation TD:</b>	23. August 2007 / V1		
<b>Product + component:</b>	Spiriva Respimat / 4 ml Kartusche / Label		
<b>Identifier</b>	68104 / EXP / 1		
<b>Layout:</b>	BI Design		
<b>Dimension:</b>	35 x 50 mm		
<b>Scale:</b>	1 : 1		
<b>Circular of correction:</b>	2		
<b>Date (final PDF):</b>	09. Oktober 2007		
<b>Colours:</b>	Black	 Pan 324 c	 Pan 3425
<b>No. of films:</b>	3		
<b>Software:</b>	Adobe Illustrator 10		
<b>Manufacturer:</b>	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG		
<b>No. of code:</b>	29		
<b>Sales/Samples/Clinic:</b>	Registration sample		

30 Jan 2013

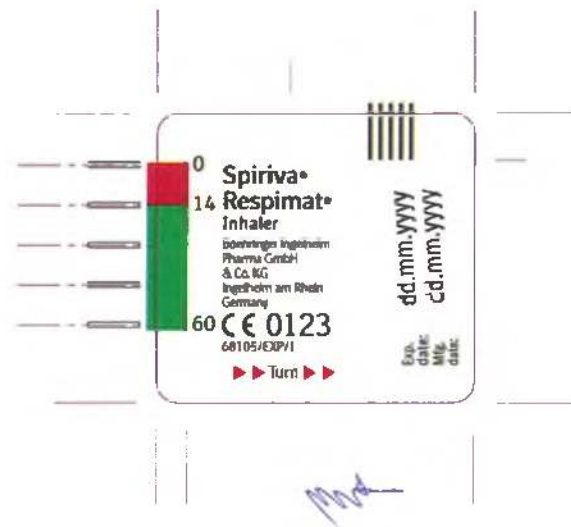
Director of Applicant

Lu Bihong



**Boehringer  
Ingelheim**

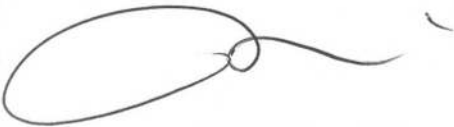
Boehringer Ingelheim International GmbH



<b>Date of preparation TD:</b>	23. August 2007 / V1		
<b>Product + component:</b>	Spiriva Respimat / 4 ml / Label		
<b>Identifier</b>	68105 / EXP / 1		
<b>Layout:</b>	Bi Design		
<b>Dimension:</b>	28 x 31 mm		
<b>Scale:</b>	1 : 1		
<b>Circular of correction:</b>	3		
<b>Date (final PDF):</b>	09. Oktober 2007		
<b>Colours:</b>	Black	Pan 485 c	Pan 362 c
<b>No. of films:</b>	3		
<b>Software:</b>	Adobe Illustrator 10		
<b>Manufacturer:</b>	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG		
<b>No. of code:</b>	31		
<b>Sales/Samples/Clinic:</b>	Registration sample		

30 Jan 2013

Director of Applicant  
Lu Bihong



**Boehringer  
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim International GmbH

# SPIRIVA® RESPIMAT®

## Dung dịch khí dung

### Thành phần

Mỗi nhát xịt cung cấp 2,5 mcg tiotropium (một liều tương đương 2 nhát xịt).

2,5 mcg tiotropium tương đương 3,124 mcg tiotropium bromide monohydrate

*Tá dược:* benzalkonium chloride, di-natri edetate, nước tinh khiết, acid hydrochloric, nitrogen

### Chỉ định điều trị

SPIRIVA RESPIMAT được chỉ định để điều trị duy trì cho bệnh nhân COPD (bao gồm viêm phế quản mạn và khí phế thũng), điều trị duy trì khi khó thở, cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân COPD và giảm đợt kịch phát.

### Liều lượng và cách dùng

Liều khuyến cáo của SPIRIVA RESPIMAT là hai nhát xịt từ dụng cụ khí dung RESPIMAT một lần mỗi ngày vào cùng thời gian (xem Hướng dẫn sử dụng).

Bệnh nhân cao tuổi có thể dùng SPIRIVA RESPIMAT với liều khuyến cáo.

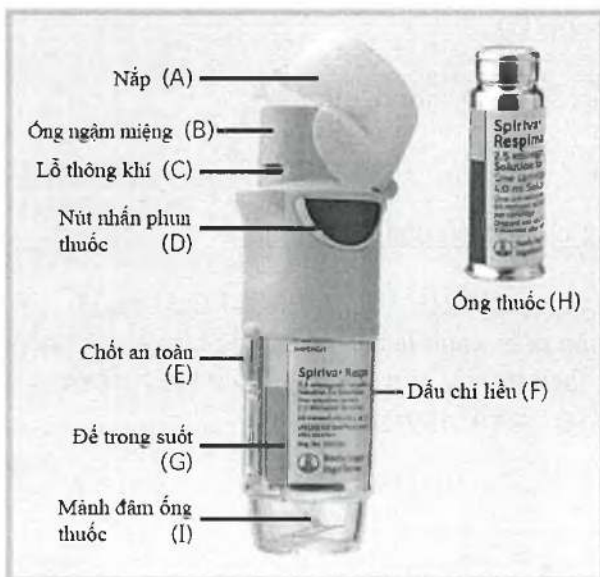
Bệnh nhân suy thận có thể dùng SPIRIVA RESPIMAT với liều khuyến cáo. Tuy nhiên, cũng như tất cả các thuốc được thải trừ chủ yếu qua thận, nên theo dõi thận trọng khi dùng SPIRIVA RESPIMAT ở những bệnh nhân suy thận trung bình đến nặng.

Bệnh nhân suy gan có thể dùng SPIRIVA RESPIMAT với liều khuyến cáo.

COPD không thường gặp ở trẻ em vì thể tính an toàn và hiệu quả của SPIRIVA chưa được xác định rõ trên bệnh nhi.

### Hướng dẫn sử dụng

Hãy đọc kỹ và tuân thủ hướng dẫn dưới đây.



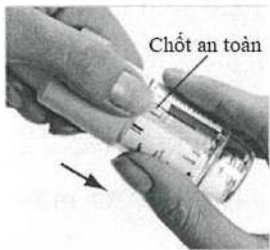




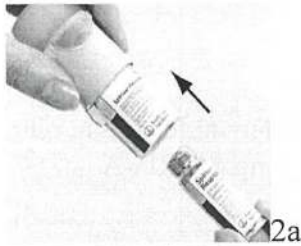
## Dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT và ống thuốc SPIRIVA RESPIMAT

### 1) Lắp ống thuốc

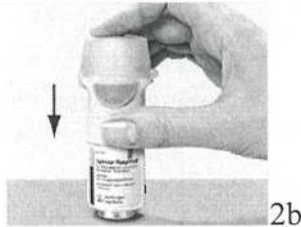
Trước khi sử dụng lần đầu, cần lưu ý thực hiện 6 bước theo thứ tự dưới đây:



1. Giữ nắp đậy màu xanh lá cây (A) đóng, ấn chốt an toàn (E) đồng thời kéo để trong suốt (G) ra.

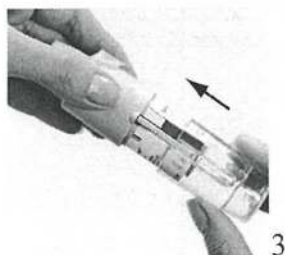


2. Lấy ống thuốc (H) ra khỏi hộp. Đẩy đầu **nhỏ** của ống thuốc vào trong dụng cụ khí dung cho đến khi **khớp** vào đúng chỗ. Ống thuốc cần được đẩy mạnh trên một mặt phẳng cố định để đảm bảo được đưa hết cỡ vào trong (2b).



**Ống thuốc sẽ còn lộ ra ngoài dụng cụ khí dung sau khi đẩy vào, bạn sẽ vẫn thấy viền màu bạc ở đáy ống thuốc dụng cụ khí dung.**

Sau khi lắp vào, không lấy ống thuốc ra khỏi dụng cụ khí dung.



3. Lắp lại để trong suốt (G).

Sau đó không tháo để trong suốt ra nữa.

*lyn*

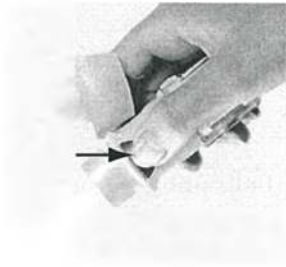
### 2) Chuẩn bị dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT cho lần sử dụng đầu tiên



4. Cầm dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT theo chiều thẳng đứng, với nắp màu xanh lá cây (A) đóng kín. Xoay phần để trong suốt (G) theo hướng mũi tên màu đỏ ở nhãn thuốc cho đến khi có tiếng “**cách**” (xoay nửa vòng).



5. Mở nắp màu xanh lá cây (A) cho đến khi bật ra hoàn toàn.



6. Hướng bình dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT xuống đất.  
Án vào nút bơm thuốc (D). Đóng nắp màu xanh lá cây (A) lại.

**Lặp lại bước 4, 5 và 6 cho đến khi nhìn thấy thuốc phun ra.**

**Lặp lại bước 4, 5 và 6 thêm ba lần nữa để đảm bảo dụng cụ khí dung đã sẵn sàng sử dụng.**

**Bây giờ bạn có thể bắt đầu dùng dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT của mình.**

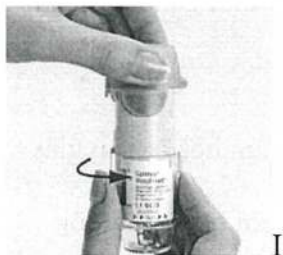
Những bước này không ảnh hưởng đến số liều thuốc cung cấp. Sau khi chuẩn bị, dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT sẽ cung cấp được 60 nhát xịt (30 liều).

Sử dụng bình dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT mỗi ngày

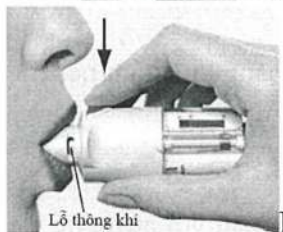


**Bạn chỉ cần sử dụng dụng cụ khí dung MỘT LẦN MỖI NGÀY.**

**Bạn cần HAI NHÁT XỊT mỗi lần sử dụng.**



I Giữ dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT theo chiều thẳng đứng, với nắp đậy màu xanh lá cây (A) đóng chặt để tránh phun thuốc bất chợt. Xoay đế trong suốt (G) theo chiều mũi tên đỏ ở nhãn thuốc cho đến khi có tiếng “cách” (xoay nửa vòng).



II Mở nắp đậy màu xanh lá cây (A) cho đến khi bật ra hoàn toàn. Thở ra từ từ cho đến khi đẩy hết không khí trong phổi ra, sau đó ngậm môi vào đầu ống ngậm (B) nhưng không che lỗ thông khí (C). Hướng ống hít SPIRIVA RESPIMAT vào thành sau họng.

Trong khi hít vào chậm và sâu bằng miệng, ấn nút phun thuốc (D) và tiếp tục hít vào từ từ càng lâu càng tốt. Nín thở trong vòng 10 giây hoặc lâu hơn nếu có thể.

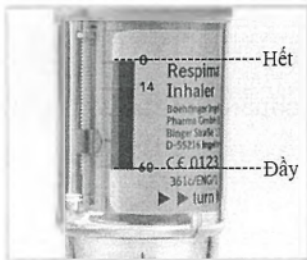
**III Bạn vừa hoàn thành 1 nhát xịt. Lặp lại bước I và II để nhận đủ liều dùng.**

**Bạn chỉ cần dùng dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT MỘT LẦN MỖI NGÀY.**

***Đóng nắp màu xanh lá cây của dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT lại cho đến khi sử dụng liều kế tiếp.***

Nếu đã hơn 7 ngày mà bạn không sử dụng dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT, hãy xịt bỏ một nhát trước khi dùng lại. Nếu đã hơn 21 ngày mà bạn không sử dụng dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT, lặp lại bước 4 đến 6 cho đến khi thấy thuốc phun ra. Sau đó lặp lại bước 4 đến 6 thêm 3 lần nữa.

#### Khi nào cần thay dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT mới



Dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT chứa 60 nhát xịt (30 liều). Dấu đỏ chỉ liều cho biết phần còn lại khoảng bao nhiêu thuốc. Khi dấu này chỉ đến vạch đỏ có nghĩa sẽ còn thuốc cho khoảng 7 ngày (14 nhát xịt). Đây là thời điểm bạn cần dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT mới.

Khi dấu chỉ liều đến cuối vạch đỏ (có nghĩa đã dùng hết 30 liều), dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT đã hết thuốc và sẽ tự động khóa lại. Lúc này, bạn sẽ không thể vận phần để trong suốt thêm được nữa.

Nên bỏ dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT sau thời gian tối đa là 3 tháng sử dụng ngay cả khi chưa dùng hết thuốc.

#### Bảo quản dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT

Lau sạch ống ngậm bao gồm cả phần kim loại bên trong ống ngậm bằng khăn ẩm hoặc khăn giấy ít nhất 1 lần mỗi tuần.

Chức năng của dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT không bị ảnh hưởng bởi bất kỳ sự đổi màu nhỏ nào trên ống ngậm.

Bạn có thể lau sạch mặt ngoài bình dụng cụ khí dung SPIRIVA RESPIMAT bằng khăn ẩm nếu cần.

#### **Chống chỉ định**

SPIRIVA RESPIMAT được chống chỉ định cho những bệnh nhân đã biết quá mẫn với atropine hoặc các dẫn xuất của nó, như ipratropium hoặc oxitropium, hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

#### **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt**

SPIRIVA RESPIMAT, với vai trò là thuốc giãn phế quản điều trị duy trì với liều một lần mỗi ngày, không nên được sử dụng điều trị khởi đầu trong cơn co thắt phế quản cấp tính như liệu pháp cắt cơn.

Có thể xuất hiện các phản ứng quá mẫn tức thì sau khi dùng dung dịch khí dung SPIRIVA RESPIMAT.

Cũng như các thuốc kháng cholinergic khác, nên dùng SPIRIVA RESPIMAT thận trọng ở những bệnh nhân tăng nhãn áp góc hẹp, phì đại tuyến tiền liệt hoặc tắc nghẽn cổ bàng quang.

Các thuốc dạng hít có thể gây co thắt phế quản do hít.

Cũng như các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, nên theo dõi thận trọng khi dùng SPIRIVA cho những bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng (thanh thải creatinine  $\leq 50$  mL/phút).

Cần hướng dẫn để bệnh nhân sử dụng SPIRIVA RESPIMAT một cách đúng đắn. Thận trọng tránh để dung dịch hoặc hơi sương vào mắt. Đau hoặc khó chịu ở mắt, nhìn mờ, nhìn quàng sáng hoặc hình ảnh có nhiều màu sắc kèm theo đỏ mắt do sung huyết kết mạc và phù nề giác mạc có thể là dấu hiệu của tăng nhãn áp góc hẹp cấp tính. Nên khám chuyên khoa ngay nếu xuất hiện bất kỳ sự kết hợp nào của các triệu chứng nêu trên. Thuốc nhỏ mắt gây co đồng tử không phải là điều trị hiệu quả.

Không nên dùng SPIRIVA RESPIMAT nhiều hơn một lần mỗi ngày.

Ông thuốc SPIRIVA chỉ sử dụng được với dụng cụ khí dung RESPIMAT.

#### **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**

Mặc dù chưa tiến hành nghiên cứu tương tác thuốc chính thức, tiotropium bromide đã được dùng với các thuốc điều trị COPD phổ biến khác, bao gồm các thuốc giãn phế quản cường giao cảm, methylxanthine, steroid uống và hít, mà không thấy bằng chứng tương tác thuốc trên lâm sàng.

Chưa nghiên cứu sử dụng kết hợp lâu dài tiotropium bromide với các thuốc kháng cholinergic. Do đó, không nên dùng SPIRIVA RESPIMAT kết hợp với các thuốc kháng cholinergic khác trong thời gian dài.

#### **Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú**

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng SPIRIVA cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu tiền lâm sàng không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến phụ nữ mang thai, sự phát triển phôi/thai, sự phát triển trong hoặc sau khi sinh.

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng tiotropium cho phụ nữ cho con bú. Dựa vào các nghiên cứu trên loài ngặm nhấm đang cho con bú, chỉ một lượng nhỏ tiotropium được bài xuất vào sữa. Do đó, không nên dùng SPIRIVA RESPIMAT cho phụ nữ mang thai hoặc cho con bú trừ khi lợi ích mong đợi vượt trội nguy cơ có thể xuất hiện ở thai nhi và nữ nhi.

Chưa có dữ liệu lâm sàng trên khả năng sinh sản đối với tiotropium. Một nghiên cứu tiền lâm sàng với tiotropium cho thấy không có bất kỳ tác dụng bất lợi đến khả năng sinh sản.

#### **Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc**

Chưa tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Tuy nhiên, triệu chứng chóng mặt hoặc nhìn mờ có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

### **Tác dụng ngoại ý**

Nhiều tác dụng ngoại ý dưới đây có thể do tác dụng kháng cholinergic của SPIRIVA RESPIMAT.

Các phản ứng ngoại ý được xác định từ dữ liệu nghiên cứu lâm sàng và báo cáo tự phát trong thời gian lưu hành thuốc sau khi được cấp phép. Dữ liệu nghiên cứu lâm sàng bao gồm 2.802 bệnh nhân dùng tiotropium từ 5 nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả dược với thời gian điều trị từ 12 tuần đến 1 năm, với tổng số 2.248 bệnh nhân-năm sử dụng tiotropium.

#### *Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:*

- mất nước

#### *Rối loạn hệ thần kinh:*

- chóng mặt
- mất ngủ

#### *Rối loạn mắt:*

- tăng nhãn áp
- tăng áp lực nội nhãn
- nhìn mờ

#### *Rối loạn tim mạch:*

- rung nhĩ
- đánh trống ngực
- nhịp nhanh trên thất
- nhịp nhanh

#### *Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất:*

- ho
- chảy máu cam
- viêm họng
- khó phát âm
- co thắt phế quản
- viêm thanh quản
- viêm xoang

#### *Rối loạn đường tiêu hóa:*

- khô miệng, thường nhẹ
- táo bón
- nhiễm nấm candida hầu họng
- khó nuốt
- bệnh trào ngược dạ dày thực quản
- viêm lợi
- viêm lưỡi
- viêm miệng
- tắc ruột bao gồm cả liệt ruột

*Rối loạn da và mô dưới da, Rối loạn hệ miễn dịch:*

- phát ban
- ngứa
- phù mạch thần kinh
- mày đay
- nhiễm khuẩn da và loét da
- khô da
- quá mẫn (bao gồm các phản ứng tức thì)

*Rối loạn cơ xương và mô liên kết:*

- sưng khớp

*Rối loạn thận và tiết niệu:*

- bí tiểu (thường gặp ở nam với các yếu tố thúc đẩy)
- khó tiểu
- nhiễm khuẩn đường tiết niệu

**Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc.**

### **Quá liều**

**Dùng liều cao SPIRIVA RESPIMAT có thể xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng kháng cholinergic.**

Sau 14 ngày dùng liều lên đến 40 mcg tiotropium dung dịch khí dung ở những người khỏe mạnh, không quan sát thấy biến cố bất lợi liên quan, ngoại trừ khô miệng/họng và khô niêm mạc mũi với tỷ lệ phụ thuộc liều dùng [10 - 40 mcg mỗi ngày], và giảm tiết nước bọt đáng kể từ ngày thứ 7 trở đi. Không thấy tác dụng ngoại ý đáng kể trong 6 nghiên cứu dài hạn ở bệnh nhân COPD sử dụng tiotropium dung dịch khí dung 10 mcg mỗi ngày trong 4-48 tuần.

Do sinh khả dụng đường uống thấp nên khó có thể xảy ra nhiễm độc cấp tính khi sơ xuất uống phải dung dịch tiotropium khí dung.

### **Đặc tính dược lực học**

Tiotropium bromide là chất kháng muscarinic đặc hiệu, tác dụng kéo dài, trong y học lâm sàng gọi là kháng cholinergic. Thuốc có ái lực tương tự với các phân nhóm thụ thể muscarinic M<sub>1</sub> đến M<sub>5</sub>. Ở đường hô hấp, sự ức chế thụ thể M<sub>3</sub> tại cơ trơn gây giãn cơ. Bản chất đối kháng cạnh tranh và có hồi phục đã được chứng minh trên các thụ thể từ người và động vật và các chế phẩm phân lập từ các cơ quan. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng *in vitro* cũng như các nghiên cứu *in vivo*, tác dụng bảo vệ phế quản phụ thuộc liều dùng và kéo dài hơn 24 giờ. Thời gian tác dụng kéo dài do sự phân ly chậm của thuốc ra khỏi các thụ thể M<sub>3</sub>, với thời gian bán phân ly dài hơn đáng kể so với ipratropium. Do là thuốc kháng cholinergic N bậc 4, tiotropium tác dụng chọn lọc tại chỗ (phế quản) khi dùng đường khí dung, thể hiện khoảng điều trị hiệu quả trước khi thể hiện tác dụng kháng cholinergic toàn thân. Trong các nghiên cứu về chức năng *in vitro* sự phân ly của thuốc khỏi thụ thể M<sub>2</sub> nhanh hơn từ thụ thể M<sub>3</sub>, suy ra sự chọn lọc trên phân nhóm thụ thể M<sub>3</sub> nhiều hơn M<sub>2</sub> (có kiểm soát về động học).

Hiệu lực cao và phân ly chậm từ các thụ thể cho thấy mối liên quan lâm sàng đối với tác dụng giãn phế quản đáng kể và kéo dài ở những bệnh nhân COPD.

Tác dụng giãn phế quản sau khí dung tiotropium chủ yếu là tác dụng tại chỗ (trên đường hô hấp) mà không phải là hơn tác dụng toàn thân.

Chương trình nghiên cứu lâm sàng pha III bao gồm hai nghiên cứu 1 năm, hai nghiên cứu 12 tuần và 4 nghiên cứu 4 tuần, được thiết kế mù đôi, ngẫu nhiên trên 2901 bệnh nhân COPD (1038 bệnh nhân dùng liều 5 mcg tiotropium). Chương trình 1 năm bao gồm hai nghiên cứu có đối chứng giả dược. Hai nghiên cứu 12 tuần đều có đối chứng hoạt chất (ipratropium) và giả dược. Cả sáu nghiên cứu đều đánh giá chức năng phổi. Hơn nữa, hai nghiên cứu 1 năm đều đánh giá tác động về sức khỏe như khó thở, chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe và ảnh hưởng đến đợt kịch phát.

Trong các nghiên cứu nói trên, so với giả dược SPIRIVA RESPIMAT dùng một lần mỗi ngày được chứng minh cải thiện đáng kể chức năng phổi (thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây và dung tích sống gắng sức) trong vòng 30 phút sau liều dùng đầu tiên. Cải thiện chức năng phổi được duy trì trong 24 giờ trong tình trạng ổn định.

Tình trạng được lực học ổn định đạt được trong 1 tuần. SPIRIVA RESPIMAT cải thiện đáng kể PEFr (lưu lượng đỉnh) đo được vào buổi sáng và tối như ghi nhận hàng ngày của bệnh nhân. So với giả dược, sử dụng SPIRIVA RESPIMAT làm giảm việc sử dụng thuốc giãn phế quản cắt con.

Tác dụng giãn phế quản của SPIRIVA RESPIMAT được duy trì trong 48 tuần dùng thuốc mà không có bằng chứng về nhờn thuốc.

Một phân tích kết hợp số liệu của hai nghiên cứu ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, bất chéo đã cho thấy đáp ứng giãn phế quản đối với SPIRIVA RESPIMAT (5 mcg) cao hơn về mặt số học so với SPIRIVA HandiHaler (18 mcg) dạng bột để hít sau điều trị 4 tuần.

Các tác dụng đối với chỉ số sức khỏe sau đây được chứng minh trong các nghiên cứu kéo dài một năm:

(a) SPIRIVA RESPIMAT cải thiện khó thở một cách đáng kể (khi được đánh giá bằng Transition Dyspnoea Index). Sự cải thiện này được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

(b) Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân (qua sử dụng bộ câu hỏi St. George's Respiratory Questionnaire) đã cho thấy SPIRIVA RESPIMAT có tác dụng tích cực đến ảnh hưởng về tâm lý xã hội của COPD, các hoạt động bị ảnh hưởng bởi COPD và tình trạng mệt mỏi do các triệu chứng của COPD. Sự cải thiện tổng số điểm trung bình giữa SPIRIVA RESPIMAT so với giả dược lúc kết thúc hai nghiên cứu 1 năm có ý nghĩa thống kê và được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

(c) SPIRIVA RESPIMAT làm giảm đáng kể số đợt kịch phát của COPD và làm chậm thời gian xuất hiện đợt kịch phát đầu tiên.

Trong một thử nghiệm lâm sàng 1 năm, mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, 1939 bệnh nhân COPD dùng SPIRIVA RESPIMAT và 1953 bệnh nhân dùng giả dược. Trong thời gian thử nghiệm, bệnh nhân được phép sử dụng tất cả các thuốc có tác dụng trên đường hô hấp (như thuốc đôi kháng beta tác dụng kéo dài và corticosteroid dạng khí dung) ngoại trừ thuốc kháng cholinergic dạng khí dung. So với giả dược, điều trị với SPIRIVA RESPIMAT làm giảm 31% nguy cơ có 1 đợt kịch phát COPD (KTC 95%: 23% đến 37%;  $p < 0.0001$ ), giảm 27% nguy cơ một

lần nhập viện do một đợt kịch phát COPD (KTC 95%: 10% đến 41%;  $p=0.003$ ), giảm 21% số đợt kịch phát COPD (KTC 95%: 13% đến 28%;  $p<0.0001$ ) và giảm 19% số lần nhập viện do một đợt kịch phát COPD (KTC 95%: 7% đến 30%;  $p=0.004$ ).

Trong một phân tích gộp hồi cứu của ba nghiên cứu 1 năm và một nghiên cứu 6 tháng có đối chứng giả dược về SPIRIVA RESPIMAT bao gồm 6.096 bệnh nhân, đã thấy tăng về mặt số học tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở những bệnh nhân dùng SPIRIVA RESPIMAT (68; tỷ suất mới mắc (IR) là 2,64 trường hợp trên 100 bệnh nhân-năm) so với giả dược (51; IR 1,98) cho tỷ số tỷ suất là 1,33 (KTC 95%: 0.93, 1.92) trong giai đoạn điều trị theo hoạch định. Các phân tích nhóm phụ theo nhiều yếu tố trong đó có thuốc hô hấp dùng kết hợp, các đặc tính bệnh nhân và các rối loạn trên tim tại thời điểm bắt đầu điều trị cho thấy sự mất cân bằng về tỷ lệ tử vong như quan sát xảy ra trên những bệnh nhân đã biết bị rối loạn nhịp tim. Tuy nhiên những phân tích này bị giới hạn do phương pháp hồi cứu, nhiều so sánh và phân nhóm khiến số bệnh nhân ít đi. Phân tích gộp của những nghiên cứu trên 4 tuần ở 17.014 bệnh nhân dùng SPIRIVA HandiHaler hoặc giả dược cho thấy tỷ số tỷ suất tử vong do mọi nguyên nhân là 0,85 (KTC 95%: 0,75-0,97).

Lý do có sự khác biệt về nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân giữa HandiHaler và Respimat vẫn còn chưa rõ, nên được diễn giải một cách thận trọng, và có thể phản ánh các yếu tố liên quan đến thử nghiệm hoặc sự biến thiên của kết quả.

### **Đặc tính dược động học**

Tiotropium bromide là một hợp chất ammonium bậc bốn không phân nhánh, ít tan trong nước. Tiotropium bromide được bào chế dưới dạng dung dịch khí dung để sử dụng qua dụng cụ khí dung Respimat. Khoảng 40% liều hít đi vào cơ quan đích là phổi, phần còn lại đi vào đường tiêu hóa. Một số dữ liệu dược động học mô tả dưới đây được ghi nhận khi dùng liều cao hơn liều khuyến cáo điều trị.

#### *Hấp thu:*

Ở những người tình nguyện trẻ tuổi, khỏe mạnh, dữ liệu bài tiết qua nước tiểu sau khí dung dung dịch thuốc gợi ý cho thấy khoảng 33% liều hít đi vào vòng tuần hoàn. Cấu trúc hóa học của tiotropium bromide (hợp chất amonium bậc bốn) có thể khiến cho chất này kém được hấp thu từ đường tiêu hóa. Thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu của tiotropium cũng vì lý do trên. Sinh khả dụng tuyệt đối của tiotropium dung dịch uống là 2-3%. Nồng độ tối đa trong huyết tương của tiotropium bromide đạt được 5 phút sau khi hít.

#### *Phân phối:*

Thuốc gắn kết với protein huyết tương 72% và cho thấy thể tích phân phối là 32 L/kg. Trong trạng thái ổn định, nồng độ đỉnh trong huyết tương của tiotropium bromide ở bệnh nhân COPD là 10,5-11,7 pg/mL, khi đo sau 10 phút sử dụng một liều 5 mcg qua dụng cụ khí dung Respimat và giảm nhanh theo cơ chế nhiều ngăn. Trong trạng thái ổn định, nồng độ đáy trong huyết tương là 1,49-1,68 pg/mL. Chưa rõ nồng độ phân phối tại phổi nhưng cách sử dụng gợi ý nồng độ thuốc cao hơn tại phổi. Những nghiên cứu trên chuột cho thấy tiotropium bromide không qua hàng rào máu não với bất kỳ mức nào.

#### *Chuyển dạng sinh học:*

Mức độ chuyển dạng sinh học thấp. Bằng chứng là thải trừ qua nước tiểu 74% dưới dạng hoạt chất không biến đổi sau khi tiêm tĩnh mạch ở người tình nguyện trẻ và khỏe mạnh. Tiotropium bromide, dạng ester, được phân cắt không qua enzyme thành dạng alcohol N-methylscopine và acid dithienylglycolic, cả hai đều không gắn kết với thụ thể muscarinic.



Các xét nghiệm *in vitro* với microsom ở gan người và tế bào gan người cho thấy một phần thuốc (<20% liều dùng qua đường tĩnh mạch) được chuyển hóa bởi quá trình oxy hóa phụ thuộc cytochrome P450 và sau đó kết hợp với glutathione thành nhiều chất chuyển hóa pha II khác nhau. Chuyển hóa bởi enzyme này có thể bị ức chế bởi các chất ức chế CYP450 2D6 (và 3A4) như quinidine, ketoconazole và gestodene. Do đó CYP450 2D6 và 3A4 ảnh hưởng đến con đường chuyển hóa có vai trò thải trừ một lượng nhỏ liều dùng. Với liều cao hơn liều điều trị, tiotropium bromide không ức chế cytochrome P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hoặc 3A trong microsom gan người.

#### *Thải trừ:*

Thời gian bán thải cuối của tiotropium từ 5 đến 6 ngày sau khi hít. Thanh thải toàn phần là 880 mL/phút sau tiêm tĩnh mạch ở những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh với sự biến thiên cá thể là 22%. Sau khi tiêm tĩnh mạch, tiotropium bromide được thải trừ chủ yếu dưới dạng không biến đổi qua nước tiểu (74%). Sau khi hít dung dịch có 20,1 đến 29,4% liều dùng được thải trừ qua nước tiểu, phần còn lại chủ yếu được thải trừ qua phân là dạng không hấp thu tại ruột. Thanh thải tiotropium bromide qua thận lớn hơn thanh thải creatinine, cho thấy sự bài tiết thuốc vào nước tiểu. Sau khi hít dung dịch một lần mỗi ngày trong thời gian dài ở bệnh nhân COPD, được động học trong tình trạng ổn định đạt được vào ngày thứ 7 mà không có sự tích lũy sau đó

Đặc điểm tuyến tính/không tuyến tính: Tiotropium bromide thể hiện dược động học tuyến tính trong phạm vi điều trị sau khi tiêm tĩnh mạch, hít bột khô và khí dung dung dịch.

#### *Bệnh nhân cao tuổi:*

Cũng như tất cả các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, tuổi cao đi kèm với giảm thanh thải tiotropium bromide qua thận (326 mL/phút ở bệnh nhân COPD < 58 tuổi giảm còn 163 mL/phút ở bệnh nhân COPD > 70 tuổi) điều này có thể được lý giải bởi suy giảm chức thận. Thải trừ tiotropium bromide qua nước tiểu sau hít giảm từ 14% (người tình nguyện trẻ khỏe mạnh) xuống còn khoảng 7% (bệnh nhân COPD), tuy nhiên, nồng độ huyết tương thay đổi không đáng kể theo tuổi tác trên những bệnh nhân COPD nếu so sánh sự biến thiên nội và ngoại cá thể ( $AUC_{0-4g}$  tăng 43% sau khi hít bột khô).

#### *Bệnh nhân suy thận:*

Cũng như tất cả các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, suy thận làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và giảm thanh thải thuốc qua thận sau truyền tĩnh mạch và hít bột khô. Suy thận nhẹ ( $CL_{CR}$  50-80 mL/phút), thường gặp ở bệnh nhân cao tuổi, làm tăng nhẹ nồng độ tiotropium bromide huyết tương ( $AUC_{0-4h}$  tăng 39% sau truyền tĩnh mạch). Ở bệnh nhân COPD bị suy thận trung bình đến nặng ( $CL_{CR}$  <50 mL/phút) tiotropium bromide dùng đường tĩnh mạch gây tăng gấp đôi nồng độ thuốc trong huyết tương ( $AUC_{0-4g}$  tăng 82%), điều này được khẳng định khi đo nồng độ trong huyết tương sau khi hít bột khô.

#### *Bệnh nhân suy gan:*

Suy giảm chức năng gan được cho là không có bất kỳ ảnh hưởng nào đến dược động học của tiotropium bromide. Tiotropium bromide được thải trừ chủ yếu qua thận (74% ở người tình nguyện trẻ khỏe mạnh) và sự phân tách dạng ester đơn giản không bởi enzyme thành các chất không có hoạt tính dược lý.

**Bảo quản**

Dưới 30°C. Không đông đá.  
Đề ngoài tầm tay trẻ em.

**Quy cách đóng gói**

1 dụng cụ khí dung Respimat và 1 ống thuốc chứa 4 mL dung dịch để khí dung cung cấp 60 nhát xịt.

**Hạn dùng**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.  
Hạn dùng trong thời gian sử dụng: 90 ngày

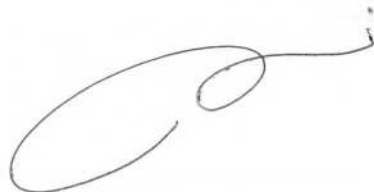


**Sản xuất bởi**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

**Thuốc bán theo đơn.**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.**  
**Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.**



Ms. Lu Bihong  
30 Jan 2013

 **Boehringer  
Ingelheim**  
Boehringer Ingelheim International GmbH


PHÓ CỤC TRƯỞNG  
*Nguyễn Văn Thanh*

