

BẢNG DỮ LIỆU NEW ZEALAND

1. TÊN SẢN PHẨM

Viên nang hít chứa bột SPIRIVA 18 microgram

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nang chứa 22,5 microgram tiotropium bromide monohydrate tương đương với 18 microgram tiotropium.

Tá dược có tác dụng đã biết:

Mỗi viên nang chứa 5,5 mg lactose monohydrat.

Để biết danh sách đầy đủ các tá dược, xem phần 6.1.

3. DẠNG DƯỢC PHẨM

Bột hít, viên nang cứng.

Viên nang cứng màu xanh nhạt, chứa bột màu trắng hoặc trắng hơi vàng, trên viên nang có in mã sản phẩm (TI 01) và logo công ty.

4. CHI TIẾT LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

SPIRIVA được chỉ định điều trị duy trì lâu dài, một lần mỗi ngày trong trường hợp co thắt phế quản và khó thở liên quan đến bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bao gồm viêm phế quản mãn tính và khí thũng. SPIRIVA làm giảm tần suất các đợt kịch phát và cải thiện khả năng chịu đựng khi gắng sức cũng như chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe.

4.2 Liều lượng và cách dùng

Liều lượng

Liều lượng khuyến cáo của SPIRIVA là hít lượng chứa trong một viên nang một lần mỗi ngày bằng thiết bị HandiHaler vào cùng một thời điểm trong ngày (xem Hướng dẫn sử dụng).

Quần thể đặc biệt

Bệnh nhân cao tuổi có thể sử dụng SPIRIVA với liều khuyến cáo.

Bệnh nhân suy thận có thể sử dụng SPIRIVA với liều khuyến cáo. Tuy nhiên, giống như tất cả các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, việc sử dụng SPIRIVA nên được theo dõi chặt chẽ ở những bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng.

Bệnh nhân suy gan có thể sử dụng SPIRIVA với liều khuyến cáo.

Dân số trẻ em

Chưa có kinh nghiệm sử dụng SPIRIVA ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ và do đó không nên sử dụng ở nhóm tuổi này.

Phương pháp điều trị

Không được nuốt viên nang SPIRIVA.

Hướng dẫn sử dụng

HandiHaler là thiết bị hít được thiết kế đặc biệt để hít từ viên nang SPIRIVA. Bạn không được sử dụng nó để dùng bất kỳ loại thuốc nào khác.

Hướng dẫn xử lý

Hãy nhớ cẩn thận làm theo hướng dẫn của bác sĩ khi sử dụng SPIRIVA.

Sau lần sử dụng đầu tiên, bạn có thể sử dụng HandiHaler trong tối đa một năm để uống thuốc.

1. nắp bụi
2. cơ quan ngôn luận
3. cơ sở
4. nút xo khuyên
5. buồng trung tâm

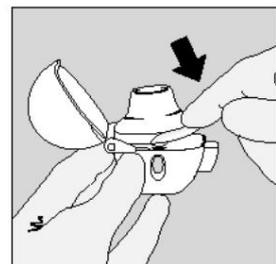
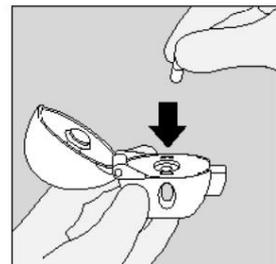
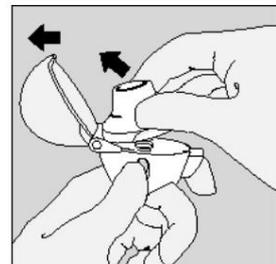
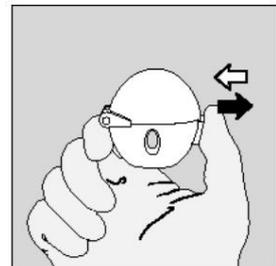
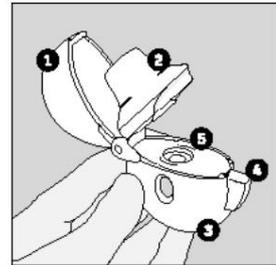
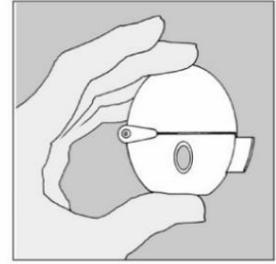
1. Để mở nắp bụi, nhấn nút xuyên hoàn toàn vào và thả ra.

2. Mở hoàn toàn nắp chắn bụi bằng cách kéo nó lên trên.

Sau đó mở ống ngậm bằng cách kéo nó lên trên.

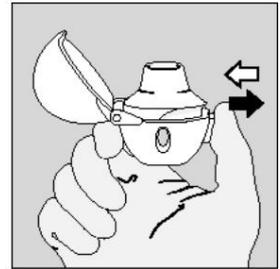
3. Lấy viên SPIRIVA ra khỏi vỉ (chỉ ngay trước khi sử dụng, xem cách xử lý vỉ) và đặt viên nang vào ngăn giữa (5), như minh họa. Việc đặt viên nang vào buồng theo cách nào không quan trọng.

4. Đóng chặt ống ngậm cho đến khi bạn nghe thấy tiếng tách, để nắp chống bụi mở.

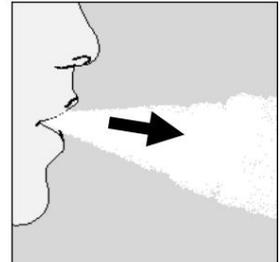


<https://healthyungthu.com/shop/>

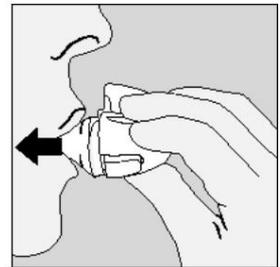
5. Giữ thiết bị HandiHaler với ống ngậm hướng lên trên và nhấn hoàn toàn nút xoá chỉ một lần rồi thả ra. Điều này tạo ra các lỗ trên viên nang và cho phép thuốc giải phóng khi bạn hít vào.



6. Thở ra hoàn toàn. Quan trọng: Vui lòng tránh hít vào ống ngậm bất cứ lúc nào.

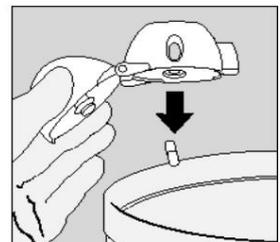


7. Đưa HandiHaler lên miệng và ngậm chặt môi quanh ống ngậm. Giữ đầu ở tư thế thẳng đứng và hít vào chậm và sâu nhưng với tốc độ đủ để nghe hoặc cảm nhận được viên nang rung.



Hít vào cho đến khi phổi bạn tràn đầy sức sống; sau đó nín thở miễn là bạn thấy thoải mái, đồng thời lấy HandiHaler ra khỏi miệng. Tiếp tục thở bình thường. Lặp lại bước 6 và 7 một lần để làm trống hoàn toàn viên nang.

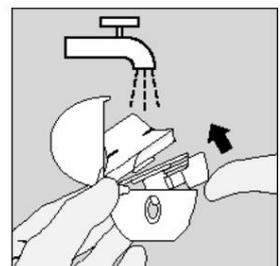
8. Mở ống ngậm lại. Đổ viên nang đã sử dụng ra và vứt bỏ. Đóng ống ngậm và nắp chống bụi để bảo quản thiết bị HandiHaler của bạn.



#### Vệ sinh HandiHaler

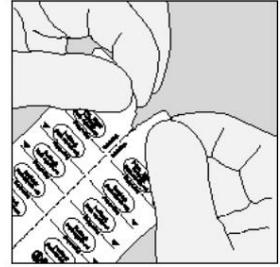
Làm sạch HandiHaler mỗi tháng một lần.

Mở nắp bụi và ống ngậm. Sau đó mở đế bằng cách nhấn nút xoá khuyên. Rửa sạch ống hít hoàn chỉnh bằng nước ấm để loại bỏ bột. Làm khô HandiHaler thật kỹ bằng cách đổ nước thừa ra khăn giấy và phơi khô sau đó, để mở nắp chống bụi, ống ngậm và đế. Phải mất 24 giờ để khô trong không khí, vì vậy hãy làm sạch nó ngay sau khi sử dụng để sẵn sàng cho liều tiếp theo của bạn. Bên ngoài ống ngậm có thể được làm sạch bằng khăn giấy ẩm nhưng không ướt nếu cần.

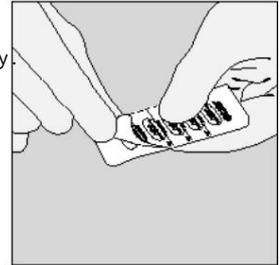


### Xử lý vỉ

A. Tách các dải vỉ SPIRIVA bằng cách xé dọc theo lỗ thủng.

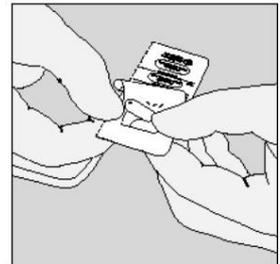


B. Bóc lớp giấy bạc (chỉ ngay trước khi sử dụng) bằng cách sử dụng tab cho đến khi nhìn thấy hoàn toàn một viên nang. Sau lần mở vỉ đầu tiên, sử dụng trong vòng 9 ngày.



Trong trường hợp viên nang thứ hai vô tình tiếp xúc với không khí thì viên nang này phải bị loại bỏ.

C. Lấy viên nang ra.



Viên nang SPIRIVA chỉ chứa một lượng nhỏ bột nên viên nang chỉ chứa một phần.

#### 4.3 Chống chỉ định

Bột hít SPIRIVA chống chỉ định ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với atropine hoặc các dẫn xuất của nó, ví dụ như ipratropium hoặc oxitropium hoặc với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm này (xem Phần 4.4 và 6.1).

#### 4.4 Cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng

SPIRIVA, thuốc giãn phế quản duy trì một lần mỗi ngày, không nên được sử dụng để điều trị ban đầu các cơn co thắt phế quản cấp tính, tức là liệu pháp cấp cứu.

Phản ứng quá mẫn ngay lập tức có thể xảy ra sau khi dùng bột hít SPIRIVA.

Giống như các thuốc kháng cholinergic khác, SPIRIVA nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân mắc bệnh tăng nhãn áp góc hẹp, tăng sản tuyến tiền liệt hoặc tắc nghẽn cổ bàng quang.

Thuốc hít có thể gây co thắt phế quản do hít phải.

Giống như tất cả các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, nên theo dõi chặt chẽ việc sử dụng SPIRIVA ở bệnh nhân suy thận từ trung bình đến nặng (độ thanh thải creatinin  $\leq 50$  mL/phút).

Bệnh nhân phải được hướng dẫn cách sử dụng viên nang SPIRIVA đúng cách. Phải cẩn thận không để bột rơi vào mắt. Đau mắt hoặc khó chịu, mờ mắt, quầng sáng hoặc hình ảnh có màu sắc liên quan đến mắt đỏ do tắc nghẽn kết mạc và phù giác mạc có thể là dấu hiệu của bệnh tăng nhãn áp góc hẹp cấp tính. Nếu có bất kỳ sự kết hợp nào của các triệu chứng này cần được tư vấn của chuyên gia ngay lập tức. Thuốc nhỏ mắt co đồng tử không được coi là phương pháp điều trị hiệu quả.

SPIRIVA không nên được sử dụng thường xuyên hơn một lần mỗi ngày.

Viên nang SPIRIVA chỉ được sử dụng với thiết bị HandiHaler.

Sản phẩm này chứa 5,5 mg lactose monohydrat mỗi viên. Những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt men lactase toàn phần hoặc kém hấp thu glucosegalactose không nên dùng thuốc này.

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

Mặc dù chưa có nghiên cứu chính thức về tương tác thuốc được thực hiện, bột hít SPIRIVA đã được sử dụng đồng thời với các thuốc khác, thường được sử dụng trong điều trị COPD, bao gồm thuốc giãn phế quản cường giao cảm, methylxanthines, steroid đường uống và đường hít mà không có bằng chứng lâm sàng về tương tác thuốc.

Các loại thuốc thông thường dùng đồng thời (LABA, ICS và sự kết hợp của chúng) được bệnh nhân mắc COPD sử dụng không làm thay đổi mức phơi nhiễm với tiotropium.

Thông tin hạn chế về việc sử dụng đồng thời các thuốc kháng cholinergic khác với SPIRIVA có sẵn từ hai thử nghiệm lâm sàng: Sử dụng liều đơn cấp tính ipratropium bromide với SPIRIVA dùng lâu dài ở bệnh nhân COPD (n=64) và người tình nguyện khỏe mạnh (n=35) không liên quan đến sự gia tăng các tác dụng phụ, thay đổi các dấu hiệu sinh tồn hoặc kết quả điện tâm đồ. Tuy nhiên, việc sử dụng đồng thời lâu dài các thuốc kháng cholinergic khác với SPIRIVA chưa được nghiên cứu và do đó không được khuyến cáo.

#### 4.6 Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

##### Thai kỳ

Có rất ít dữ liệu về việc sử dụng tiotropium ở phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác dụng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản ở liều lượng phù hợp trên lâm sàng.

Để phòng ngừa, tốt nhất nên tránh sử dụng SPIRIVA trong thời kỳ mang thai.

##### Cho con bú

Không có dữ liệu lâm sàng từ phụ nữ cho con bú dùng SPIRIVA. Dựa trên các nghiên cứu ở loài gặm nhấm đang cho con bú, một lượng nhỏ SPIRIVA được bài tiết vào sữa.

Do đó, không nên sử dụng SPIRIVA ở phụ nữ mang thai hoặc cho con bú trừ khi lợi ích mong đợi vượt trội hơn bất kỳ nguy cơ nào có thể xảy ra đối với thai nhi hoặc trẻ sơ sinh.

##### Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu lâm sàng về khả năng sinh sản đối với tiotropium. Một nghiên cứu phi lâm sàng được thực hiện với tiotropium cho thấy không có dấu hiệu nào về tác dụng phụ đối với khả năng sinh sản.

#### 4.7 Ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Chưa có nghiên cứu nào được thực hiện về ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Sự xuất hiện chóng mặt hoặc mờ mắt có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

#### 4.8 Tác dụng không mong muốn

##### Một. Tóm tắt hồ sơ an toàn

Nhiều tác dụng không mong muốn được liệt kê có thể là do đặc tính kháng cholinergic của SPIRIVA.

##### b. Bảng tóm tắt các phản ứng bất lợi

Phản ứng bất lợi của thuốc được xác định từ dữ liệu thu được trong các thử nghiệm lâm sàng và báo cáo tự phát trong quá trình sử dụng thuốc sau khi được phê duyệt. Cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng bao gồm 9.647 bệnh nhân dùng tiotropium từ 28 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược với thời gian điều trị từ 4 tuần đến 4 năm, góp phần khiến 12.469 người trong một năm tiếp xúc với tiotropium.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

mất nước

Rối loạn tiêu hóa:

Khô miệng, thường nhẹ, viêm miệng, viêm mũi, viêm lưỡi, nhiễm nấm candida hầu họng, táo bón, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, tắc ruột. liệt ruột, khó nuốt

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Khó phát âm, co thắt phế quản, ho, viêm thanh quản, viêm họng, viêm xoang, chảy máu cam

Rối loạn tim:

Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực, nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ

Rối loạn thận và tiết niệu:

Khó tiểu và bí tiểu (thường ở nam giới có yếu tố nguy cơ), nhiễm trùng đường tiết niệu

Rối loạn hệ thần kinh:

Chóng mặt, mất ngủ

Rối loạn da và mô dưới da, rối loạn hệ thống miễn dịch:

Phát ban, mề đay, ngứa, phản ứng quá mẫn (kể cả phản ứng ngay lập tức), phù mạch, nhiễm trùng da và loét da, khô da

Rối loạn về mắt:

Nhìn mờ, tăng nhãn áp, tăng nhãn áp

Rối loạn cơ xương và mô liên kết:

Sưng khớp

##### Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ Báo cáo các

phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi thuốc được cấp phép là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo mọi phản ứng bất lợi bị nghi ngờ <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting>

#### 4.9 Quá liều

Để được tư vấn xử trí quá liều, vui lòng liên hệ Trung tâm Chống độc Quốc gia theo số 0800 POISON (0800 764766).

Liều cao SPIRIVA có thể dẫn đến các dấu hiệu và triệu chứng kháng cholinergic.

Tuy nhiên, không có tác dụng phụ kháng cholinergic toàn thân sau khi hít một liều duy nhất lên tới 282 microgam tiotropium ở những người tình nguyện khỏe mạnh.

Viêm kết mạc hai bên cùng với chứng khô miệng đã được quan sát thấy ở những người tình nguyện khỏe mạnh sau khi hít lặp lại 141 microgam tiotropium mỗi ngày một lần và tình trạng này đã thuyên giảm trong khi vẫn đang được điều trị. Trong một nghiên cứu đa liều ở bệnh nhân COPD với liều tối đa hàng ngày là 36 microgam SPIRIVA trong 4 tuần, khô miệng là tác dụng phụ duy nhất được quan sát thấy do tiotropium.

Ngộ độc cấp tính do uống viên nang tiotropium khó xảy ra do sinh khả dụng đường uống thấp.

### 5. TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC

#### 5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc khác điều trị bệnh tắc nghẽn đường hô hấp, thuốc hít, thuốc kháng cholinergic

Mã ATC: R03B B04

#### Cơ chế hoạt động

Tiotropium là thuốc kháng muscarinic đặc hiệu, tác dụng kéo dài, trong y học lâm sàng thường gọi là thuốc kháng cholinergic. Nó có ái lực tương tự với các phân nhóm thụ thể muscarinic M1 đến M5. Trong đường thở, sự ức chế thụ thể M3 ở cơ trơn dẫn đến thư giãn. Bản chất cạnh tranh và thuận nghịch của sự đối kháng đã được thể hiện ở các thụ thể có nguồn gốc từ người và động vật cũng như các chế phẩm nội tạng biệt lập. Trong các nghiên cứu phi lâm sàng in vitro cũng như in vivo, tác dụng bảo vệ phế quản phụ thuộc vào liều và kéo dài hơn 24 giờ. Thời gian tác dụng dài có thể là do nó phân ly rất chậm với các thụ thể M3, cho thấy thời gian bán hủy phân ly dài hơn đáng kể so với ipratropium.

#### Tác dụng dược lực học

Vì tiotropium kháng cholinergic bậc bốn có tác dụng chọn lọc tại chỗ (phế quản) khi dùng qua đường hít, chứng tỏ phạm vi điều trị có thể chấp nhận được trước khi làm tăng tác dụng kháng cholinergic toàn thân. Sự phân ly từ các thụ thể M2 nhanh hơn so với M3, điều này trong các nghiên cứu chức năng in vitro cho thấy tính chọn lọc của phân nhóm thụ thể (được kiểm soát về mặt động học) của M3 trên M2.

Hiệu lực cao và sự phân ly thụ thể chậm cho thấy mối tương quan lâm sàng của nó trong tác dụng giãn phế quản đáng kể và kéo dài ở bệnh nhân mắc COPD.

Sự giãn phế quản sau khi hít tiotropium chủ yếu là tác dụng tại chỗ (trên đường hô hấp), không phải là tác dụng toàn thân.

#### Điện sinh lý tim

Trong một nghiên cứu chuyên biệt về QT với 53 tình nguyện viên khỏe mạnh, SPIRIVA 18 microgam và 54 microgam (tức là gấp ba lần liều điều trị) trong 12 ngày không kéo dài khoảng QT trên ECG.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Chương trình phát triển lâm sàng bao gồm bốn nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi kéo dài một năm và hai sáu tháng ở 2663 bệnh nhân (1308 dùng SPIRIVA). Chương trình kéo dài một năm bao gồm hai thử nghiệm đối chứng với giả dược (Hình 1) và hai thử nghiệm đối chứng với ipratropium (Hình 2).

Hai thử nghiệm kéo dài sáu tháng đều được kiểm soát bằng salmeterol và giả dược (Hình 3). Những nghiên cứu này bao gồm đánh giá chức năng phổi và đo lường kết quả sức khỏe của chứng khó thở, đợt cấp của COPD và đánh giá của bệnh nhân về chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe của họ.

Chức năng phổi:

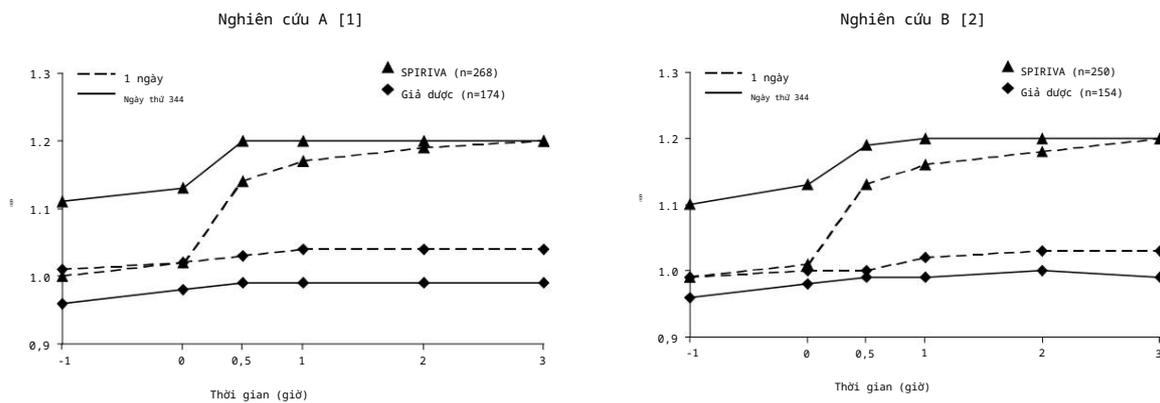
SPIRIVA dùng một lần mỗi ngày, mang lại sự cải thiện đáng kể về chức năng phổi (thể tích thở ra gắng sức trong một giây, FEV1 và dung tích sống gắng sức, FVC) trong vòng 30 phút sau liều đầu tiên và được duy trì trong 24 giờ. Trạng thái ổn định về mặt dược lực học đạt được trong vòng một tuần với phần lớn tác dụng giãn phế quản được quan sát thấy vào ngày thứ ba.

SPIRIVA cải thiện đáng kể PEFR (tốc độ lưu lượng thở ra cao nhất) vào buổi sáng và buổi tối được đo bằng bản ghi hàng ngày của bệnh nhân.

Sự cải thiện chức năng phổi của SPIRIVA đã được chứng minh trong suốt thời gian sử dụng trong sáu thử nghiệm dài hạn (Hình 1-3). Những cải tiến này được duy trì mà không có bằng chứng về sự dung nạp.

Hình 1: FEV1 trung bình theo thời gian (trước và sau khi dùng thuốc nghiên cứu) trên

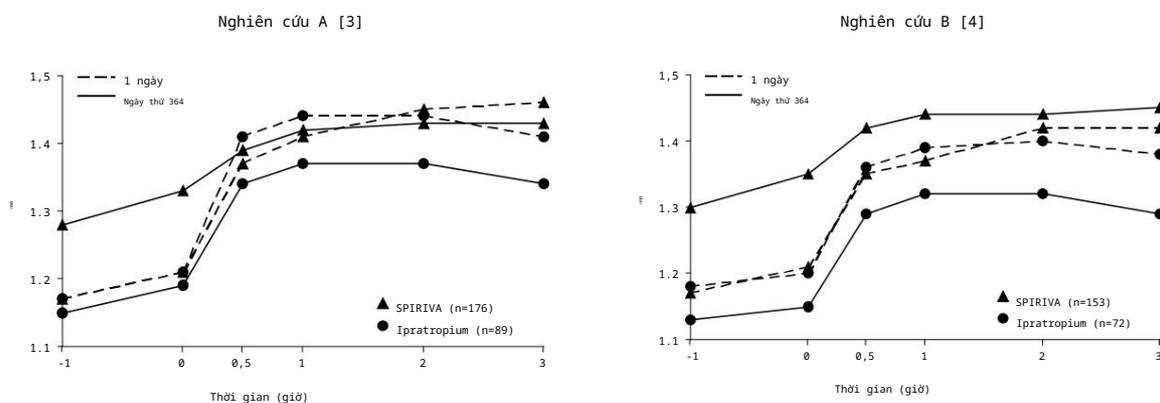
Ngày 1 và ngày 344 trong hai thử nghiệm có đối chứng với giả dược kéo dài 1 năm\*



\*Phương tiện được điều chỉnh theo hiệu ứng trung tâm và đường cơ sở.

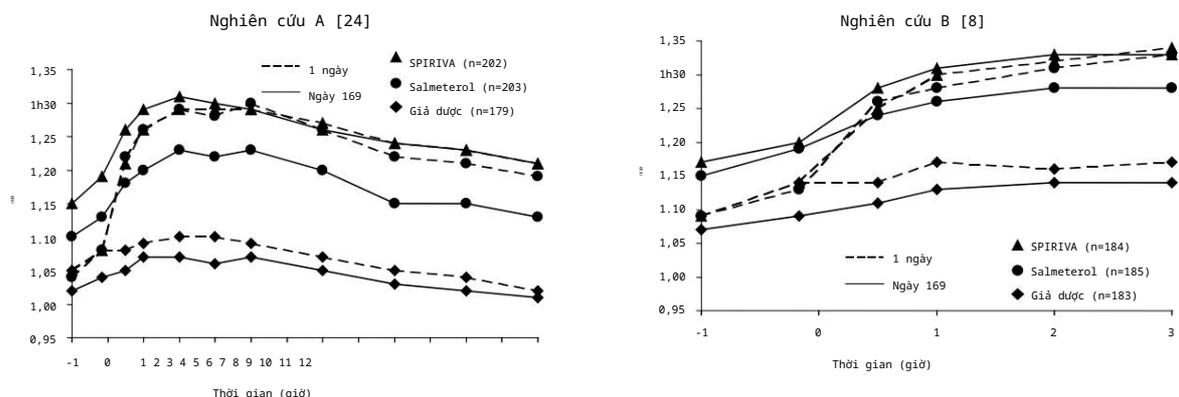
Hình 2: FEV1 trung bình theo thời gian (trước và sau khi dùng thuốc nghiên cứu) trên

Ngày 1 và 364 trong hai thử nghiệm 1 năm có đối chứng với Ipratropium\*



\*Phương tiện được điều chỉnh theo hiệu ứng trung tâm và đường cơ sở.

Hình 3: FEV1 trung bình theo thời gian (trước và sau khi dùng thuốc nghiên cứu) trên Ngày 1 và 169 trong hai thử nghiệm 6 tháng có đối chứng với Salmeterol và giả dược\*



\*Phương tiện được điều chỉnh theo hiệu ứng trung tâm và đường cơ sở.

Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng giả dược ở 105 bệnh nhân COPD đã chứng minh rằng tác dụng giãn phế quản được duy trì trong suốt khoảng thời gian dùng thuốc 24 giờ so với giả dược bất kể SPIRIVA được dùng vào buổi sáng hay buổi tối.

#### Thử nghiệm lâm sàng dài hạn (6 tháng và 1 năm)

Khó thở, chịu đựng khi tập thể dục

SPIRIVA cải thiện đáng kể tình trạng khó thở (được đánh giá bằng Chỉ số khó thở chuyển tiếp).

Sự cải thiện này được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

Tác động của việc cải thiện tình trạng khó thở đối với các hoạt động chức năng đã được nghiên cứu trong hai thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng giả dược ở bệnh nhân COPD. Trong các thử nghiệm này, tiotropium bromide cải thiện đáng kể khả năng chịu đựng khi tập thể dục hạn chế triệu chứng lần lượt là 19,7% và 28,3% so với giả dược.

Sức khỏe liên quan đến chất lượng cuộc sống

SPIRIVA đã cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe như đã được chứng minh qua Bảng câu hỏi về hô hấp của St. George dành riêng cho từng bệnh. Sự cải thiện này được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

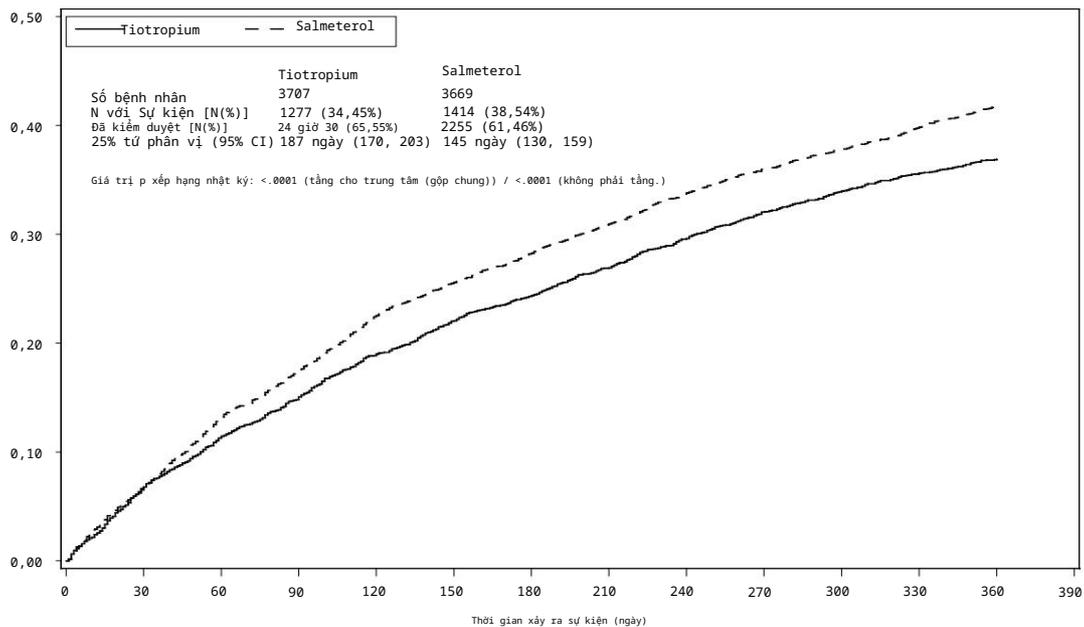
Đợt cấp của COPD

SPIRIVA làm giảm đáng kể số lượng các đợt cấp của bệnh COPD và làm chậm thời gian đến khi có đợt cấp đầu tiên so với giả dược.

Ngoài ra, trong các thử nghiệm có đối chứng giả dược kéo dài một năm, SPIRIVA đã làm giảm đáng kể số ca nhập viện liên quan đến các đợt cấp của bệnh COPD và trì hoãn thời gian nhập viện lần đầu.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, giả đôi, nhóm song song kéo dài một năm đã so sánh hiệu quả của việc điều trị bằng 18 microgram SPIRIVA một lần mỗi ngày với 50 microgram salmeterol HFA pMDI hai lần mỗi ngày về tỷ lệ mắc các đợt kịch phát vừa và nặng ở bệnh nhân. 7.376 bệnh nhân mắc COPD và có tiền sử đợt cấp trong năm trước đó.

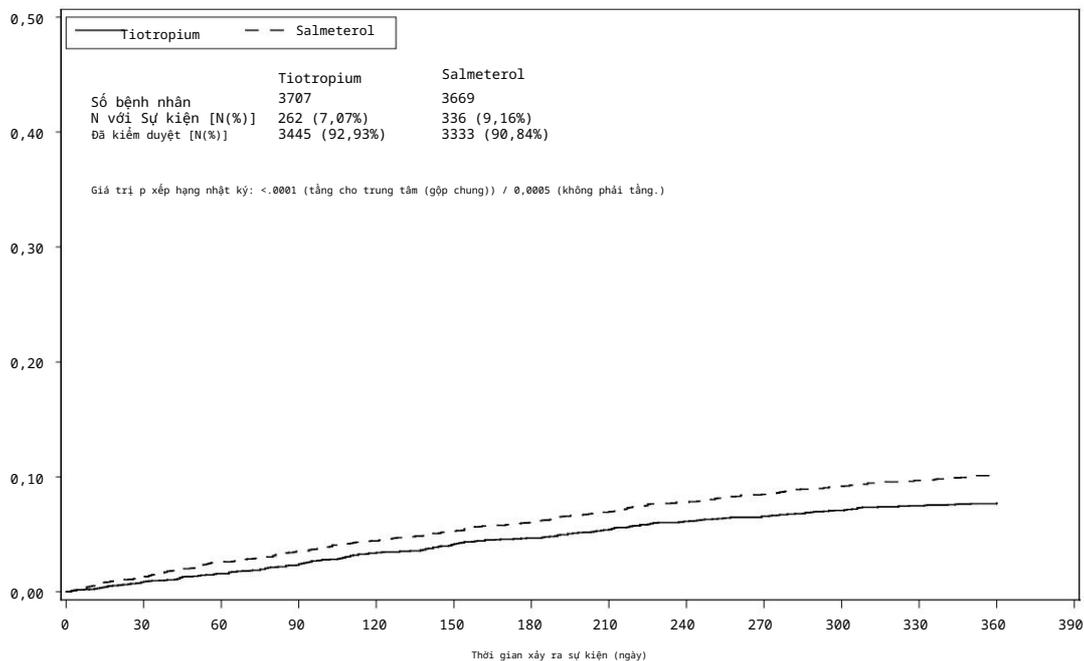
Hình 4: Ước tính của Kaplan-Meier về thời gian đến đợt đợt cấp/Bộ điều trị COPD đầu tiên



Bệnh nhân có nguy cơ

Tiotropium 3707 3369 3136 2955 2787 2647 2561 2455 2343 2242 2169 2107 1869  
 Salmeterol 3669 3328 3028 2802 2605 2457 2351 2251 2137 2050 1982 1915 1657

Hình 5: Ước tính của Kaplan-Meier về thời gian xảy ra đợt trầm trọng bệnh COPD nhập viện đầu tiên / Bộ đã xử lý



Bệnh nhân có nguy cơ

Tiotropium 3707 3564 3453 3359 3285 3217 3177 3125 3066 3017 2977 2948 2663  
 Salmeterol 3669 3502 3362 3244 3172 3080 3032 2982 2921 2870 2834 2806 2489

Bảng 1: Tóm tắt các điểm cuối đợt trầm trọng

Điểm cuối	SPIRIVA 18 microgam (HandiHaler) N = 3,707	Salmeterol 50 microgam (HFA pMDI) N = 3.669	Tỉ lệ (KTC 95%)	giá trị p
Thời gian [ngày] đến đợt trầm trọng đầu tiên†	187	145	0,83 (0,77 - 0,90)	<0,001
Thời gian đến đợt trầm trọng đầu tiên (nhập viện)§	-	-	0,72 (0,61 - 0,85)	<0,001
Bệnh nhân có ≥1 đợt trầm trọng, n (%)*	1.277 (34,4)	1.414 (38,5)	0,90 (0,85 - 0,95)	<0,001
Bệnh nhân có ≥1 đợt trầm trọng (nhập viện), n (%)*	262 (7.1)	336 (9,2)	0,77 (0,66 - 0,89)	<0,001
Tỷ lệ mắc đợt cấp trung bình trên mỗi bệnh nhân trong năm#	0,64	0,72	0,89 (0,83 - 0,96)	= 0,002
Tỷ lệ mắc đợt trầm trọng trung bình (nhập viện) trên mỗi bệnh nhân trong năm#	0,09	0,13	0,73 (0,66 - 0,82)	<0,001

† Thời gian [ngày] đề cập đến tứ phân vị thứ nhất của bệnh nhân. Phân tích thời gian đến sự kiện được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình hồi quy mối nguy theo tỷ lệ của Cox với trọng tâm (gộp chung) và xử lý dưới dạng đồng biến; tỷ lệ đề cập đến tỷ lệ nguy hiểm.

§ Phân tích thời gian đến sự kiện được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình hồi quy mối nguy theo tỷ lệ của Cox với tâm (gộp chung) và điều trị như đồng biến; tỷ lệ đề cập đến tỷ lệ nguy hiểm. Không thể tính được thời gian [ngày] cho tứ phân vị bệnh nhân thứ nhất vì tỷ lệ bệnh nhân bị đợt cấp nặng quá thấp.

\* Số bệnh nhân gặp biến cố được phân tích bằng xét nghiệm Cochran-Mantel-Haenszel, phân tầng theo trọng tâm gộp; tỷ lệ đề cập đến tỷ lệ rủi ro.

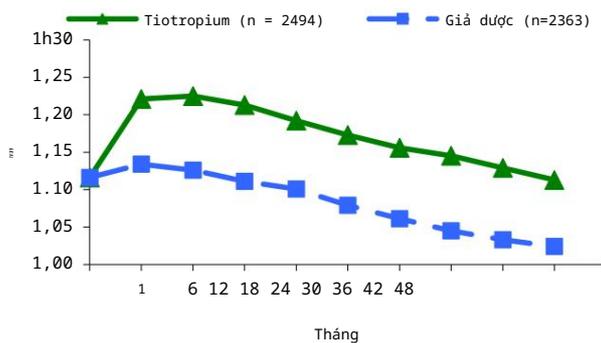
# Số lượng phân tích sự kiện được thực hiện bằng cách sử dụng hiệu chỉnh hồi quy Poisson cho hiện tượng phân tán quá mức và điều chỉnh cho tiếp xúc điều trị; tỷ lệ đề cập đến tỷ lệ tỷ lệ.

So với salmeterol, SPIRIVA tăng thời gian xảy ra đợt trầm trọng đầu tiên (187 ngày so với 145 ngày), giảm 17% nguy cơ (tỷ lệ rủi ro, 0,83; khoảng tin cậy 95% [CI], 0,77 đến 0,90;  $P < 0,001$ ). SPIRIVA cũng tăng thời gian xảy ra đợt kịch phát nặng (nhập viện) đầu tiên (tỷ lệ rủi ro, 0,72; KTC 95%, 0,61 đến 0,85;  $P < 0,001$ ), giảm số đợt kịch phát trung bình hoặc nặng (nhập viện) hàng năm (0,64 so với 0,72; tỷ lệ tỷ lệ, 0,89; KTC 95%, 0,83 đến 0,96;  $P = 0,002$ ) và giảm số đợt kịch phát nặng (nhập viện) hàng năm (0,09 so với 0,13; tỷ lệ tỷ lệ, 0,73; KTC 95%, 0,66 đến 0,82;  $P < 0,001$ ).

#### Thử nghiệm lâm sàng dài hạn (> 1 đến 4 năm)

Trong thử nghiệm kéo dài 4 năm trên 5.993 bệnh nhân, SPIRIVA đã duy trì sự cải thiện về FEV1 trong suốt 4 năm nhưng không làm thay đổi tốc độ giảm FEV1 hàng năm.

Hình 6. Liều FEV1 trước buổi sáng (tức là mức đáy) ở nhóm tiotropium và giả dược trong 4 năm.  $P < 0,001$  cho tất cả các điểm thời gian sau ngẫu nhiên hóa.



Trong quá trình điều trị, nguy cơ tử vong đã giảm 16%. Tỷ lệ tử vong là 4,79 trên 100 bệnh nhân-năm ở nhóm giả dược so với 4,10 trên 100 bệnh nhân-năm ở nhóm tiotropium (tỷ lệ nguy cơ (tiotropium/giả dược) = 0,84, 95% CI = 0,73, 0,97). Điều trị bằng tiotropium làm giảm 19% nguy cơ suy hô hấp (2,09 so với 1,68 trường hợp trên 100 bệnh nhân mỗi năm, nguy cơ tương đối (tiotropium/giả dược) = 0,81, 95% CI = 0,65, 1,00).

#### Nghiên cứu dài hạn có đối chứng với hoạt chất tiotropium

Một nghiên cứu dài hạn, quy mô lớn, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng tích cực với một quan sát thời gian lên đến 3 năm đã được thực hiện để so sánh hiệu quả và độ an toàn của SPIRIVA RESPIMAT và SPIRIVA HANDIHALER (5.711 bệnh nhân dùng SPIRIVA RESPIMAT 2,5 microgram (liều thuốc 5 microgram); 5.694 bệnh nhân dùng SPIRIVA HANDIHALER).

Các tiêu chí chính là thời gian cho đến khi có đợt trầm trọng của bệnh COPD lần đầu, thời gian dẫn đến tử vong do mọi nguyên nhân và trong một nghiên cứu phụ (906 bệnh nhân) đáy FEV1 (trước liều).

Thời gian cho đến khi đợt kịch phát COPD đầu tiên xảy ra tương tự trong nghiên cứu với SPIRIVA RESPIMAT và SPIRIVA HANDIHALER (tỷ lệ nguy hiểm (SPIRIVA RESPIMAT / SPIRIVA HANDIHALER) 0,98 với 95% CI từ 0,93 đến 1,03). Số ngày trung bình cho đến khi xảy ra đợt kịch phát COPD đầu tiên là 756 ngày đối với SPIRIVA RESPIMAT và 719 ngày đối với SPIRIVA HANDIHALER.

Tác dụng giãn phế quản của SPIRIVA RESPIMAT được duy trì trong hơn 120 tuần và tương tự như SPIRIVA HANDIHALER. Sự khác biệt trung bình về FEV1 đáy của SPIRIVA RESPIMAT so với SPIRIVA HANDIHALER là -0,010 L (KTC 95% -0,038 đến 0,018 mL).

Tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân là tương tự trong quá trình nghiên cứu với SPIRIVA RESPIMAT và SPIRIVA HANDIHALER (tỷ lệ nguy cơ (SPIRIVA RESPIMAT / SPIRIVA HANDIHALER) 0,96 với 95% CI từ 0,84 đến 1,09).

#### 5.2 Đặc tính dược động học

Tiotropium là một hợp chất amoni bậc bốn không có tính khử và ít tan trong nước.

Tiotropium được dùng bằng cách hít bột khô. Nói chung với đường dùng dạng hít, phần lớn liều dùng được lắng đọng ở đường dạ dày-ruột và ở mức độ thấp hơn ở cơ quan dự định của phổi. Nhiều dữ liệu dược động học được mô tả dưới đây thu được khi sử dụng liều cao hơn như khuyến cáo để điều trị.

#### Hấp thu:

Sau khi những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh hít phải bột khô, sinh khả dụng tuyệt đối là 19,5% cho thấy phần thuốc đến được phổi có sinh khả dụng cao. Dung dịch uống tiotropium có sinh khả dụng tuyệt đối là 2-3%. Người ta cho rằng thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu tiotropium vì lý do tương tự.

Nồng độ tiotropium tối đa trong huyết tương được quan sát thấy sau 5 - 7 phút sau khi hít. Ở trạng thái ổn định, nồng độ đỉnh của tiotropium trong huyết tương ở bệnh nhân COPD là 12,9 pg/mL và giảm nhanh theo kiểu đa ngăn. Nồng độ đáy trong huyết tương ở trạng thái ổn định là 1,71 pg/mL.

#### Phân bố:

Tiotropium gắn kết với protein huyết tương là 72% và thể tích phân bố là 32 L/kg.

Nồng độ cục bộ trong phổi chưa được xác định, nhưng phương thức sử dụng cho thấy nồng độ trong phổi cao hơn đáng kể. Các nghiên cứu trên chuột cho thấy tiotropium không xuyên qua hàng rào máu não ở bất kỳ mức độ nào.

#### Chuyển hóa sinh học:

Mức độ biến đổi sinh học là nhỏ. Điều này được thể hiện rõ qua sự bài tiết qua nước tiểu 74% chất không chuyển hóa sau khi tiêm tĩnh mạch ở những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh. Tiotropium, một este, được phân cắt không cần enzyme thành rượu N-methylscopine và axit dithienylglycolic, cả hai đều không liên kết với thụ thể muscarinic.

Các thí nghiệm in vitro với microsome gan người và tế bào gan người cho thấy rằng một số loại thuốc khác (<20% liều sau khi tiêm tĩnh mạch) được chuyển hóa bằng quá trình oxy hóa phụ thuộc cytochrome P450 và sau đó liên hợp glutathione với nhiều chất chuyển hóa Pha II. Con đường enzyme này có thể bị ức chế bởi các chất ức chế CYP450 2D6 (và 3A4), quinidine, ketoconazole và gestodene. Do đó, CYP450 2D6 và 3A4 tham gia vào quá trình trao đổi chất chịu trách nhiệm loại bỏ một phần nhỏ liều dùng.

Tiotropium ngay cả ở nồng độ siêu trị liệu cũng không ức chế cytochrome P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 hoặc 3A trong microsome gan người.

#### Loại bỏ:

Thời gian bán hủy hiệu quả của tiotropium dao động trong khoảng 27-45 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân COPD. Độ thanh thải toàn phần là 880 mL/phút sau khi tiêm tĩnh mạch ở những người tình nguyện trẻ khỏe mạnh. Tiotropium tiêm tĩnh mạch được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua nước tiểu (74%). Sau khi hít bột khô ở bệnh nhân COPD ở trạng thái ổn định, lượng bài tiết qua nước tiểu là 7% (1,3 µg) liều không đổi trong 24 giờ, phần còn lại chủ yếu là thuốc không hấp thu ở ruột và được đào thải qua phân. Độ thanh thải qua thận của tiotropium vượt quá độ thanh thải creatinine, cho thấy sự bài tiết vào nước tiểu. Sau khi bệnh nhân COPD hít thuốc mãn tính một lần mỗi ngày, trạng thái được động học ổn định đạt được vào ngày thứ 7 và không có sự tích lũy sau đó.

#### Tính tuyến tính/không

tuyến tính: Tiotropium thể hiện được động học tuyến tính trong khoảng điều trị độc lập với công thức.

#### Quần thể đặc biệt:

##### Người già:

Đúng như dự đoán đối với tất cả các thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, tuổi càng cao có liên quan đến việc giảm độ thanh thải tiotropium qua thận (365 mL/phút ở bệnh nhân COPD < 65 tuổi đến 271 mL/phút ở bệnh nhân COPD > 45 tuổi). Điều này không dẫn đến kết quả tương ứng. tăng giá trị AUC<sub>0-6,ss</sub> hoặc C<sub>max,ss</sub>.

##### Suy thận:

Sau khi dùng tiotropium dạng hít một lần mỗi ngày để đạt trạng thái ổn định ở bệnh nhân COPD, suy thận nhẹ (CLCR 50-80 mL/phút) dẫn đến AUC<sub>0-6,ss</sub> cao hơn một chút (trong khoảng 1,8 - cao hơn 30%) và giá trị C<sub>max,ss</sub> tương tự so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (CLCR > 80 mL/phút).

Ở bệnh nhân COPD suy thận từ trung bình đến nặng (CLCR < 50 mL/phút), tiotropium tiêm tĩnh mạch dẫn đến nồng độ trong huyết tương tăng gấp đôi.

## <https://healthyngthu.com/shop/>

(tăng 82% AUC<sub>0-4h</sub>) và C<sub>max</sub> cao hơn 52% so với bệnh nhân COPD có chức năng thận bình thường, điều này được xác nhận bằng nồng độ trong huyết tương sau khi hít bột khô.

Suy gan:

Suy gan được cho là không có bất kỳ ảnh hưởng liên quan nào đến dược động học của tiotropium. Tiotropium được thải trừ chủ yếu qua thận (74% ở người tình nguyện trẻ khỏe mạnh) và bằng cách phân tách đơn giản ester không cần enzym thành các sản phẩm không liên kết với thụ thể muscarinic.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Xem Phần 4.6.

### 6. CHI TIẾT DƯỢC PHẨM

#### 6.1 Danh mục tá dược

Lactose monohydrat (có chứa protein sữa)

Viên nang gelatine cứng

#### 6.2 Sự không tương thích

Không áp dụng được.

#### 6.3 Thời hạn sử dụng

24 tháng

Sau lần mở vỉ đầu tiên, sử dụng trong vòng 9 ngày.

Vứt bỏ thiết bị HandiHaler 12 tháng sau lần sử dụng đầu tiên.

#### 6.4 Biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản dưới 25°C. Đừng đóng băng. Tránh bảo quản dưới ánh nắng trực tiếp hoặc nhiệt độ cao.

#### 6.5 Bản chất và nội dung của thùng chứa

Vỉ bóc vỏ nhôm/PVC/Nhôm chứa 10 viên.

HandiHaler là thiết bị hít liều đơn được làm từ vật liệu nhựa acrylonitrile butadiene styrene (ABS) và thép không gỉ. Buồng chứa viên nang được làm từ vật liệu nhựa methyl-methacrylate-acrylonitrile-butadiene-styrene (MABS) hoặc polycarbonate (PC).

Kích thước gói và thiết bị được cung cấp:

- Hộp bìa cứng chứa 30 viên (3 vỉ)
- Hộp bìa cứng chứa thiết bị HandiHaler và 10 viên nang (1 vỉ)
- Hộp bìa cứng chứa thiết bị HandiHaler và 30 viên nang (3 vỉ)

Thiết bị HandiHaler được đóng gói/có sẵn trong hộp các tông.

#### 6.6 Các biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi thải bỏ và xử lý khác

Bất kỳ loại thuốc không sử dụng hoặc chất thải nào đều phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương.

### 7. LỊCH THUỐC

Thuốc theo toa

## 8. NHÀ TÀI TRỢ

Công ty TNHH Boehringer Ingelheim (NZ)

Hòm thư 76-216

Thành Phố Manukau

Thành phố

Auckland, nước New Zealand

Điện thoại: 0800 802 461

Fax 0508 774 748

## 9. NGÀY PHÊ DUYỆT LẦN ĐẦU

18 tháng 10 năm 2001

## 10. NGÀY SỬA ĐỔI VĂN BẢN

11 tháng 5 năm 2021

## BẢNG TÓM TẮT CÁC THAY ĐỔI

Phần đã thay đổi Tóm tắt thông tin mới	Thông tin mới
4.2	Cập nhật hướng dẫn sử dụng. Những thay đổi nhỏ về biên tập.
4.4	Bao gồm văn bản liên quan đến tá dược lactose monohydrat. Thay đổi biên tập nhỏ.
6,3	Thay đổi biên tập nhỏ.
6,4	Thay đổi biên tập nhỏ.
6,5	Thay đổi biên tập nhỏ.