

粉雾剂给药器具说明书

器具名称

产品名称:粉雾剂给药器具
商品名:希好®
型号:DPI-C3
汉语拼音名:Fenwuji Geiyaoqiju
本品主要结构:



器具用途

本品为胶囊型粉雾剂药物的给药装置。患者可以使用希好®装置将粉雾剂胶囊中的药物彻底、有效的吸入肺部以发挥药效。

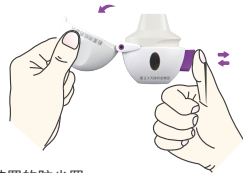
主要结构及用途

本品为胶囊型粉雾剂药物的给药装置,其主要结构如下:

1. 防尘罩:用于容纳和保护器具的内部结构。
2. 吸嘴:供使用者口吻部含纳,以便有效吸入药物粉末。
3. 刺针按钮:供使用者刺破胶囊,以便吸入胶囊内药物粉末。
4. 胶囊腔:容纳药物胶囊。
5. 底座:用于支撑、容纳和保护器具的内部结构。

使用方法

1



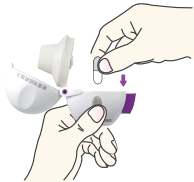
第一步:按下刺针按钮,拉开希好®装置的防尘罩。

2



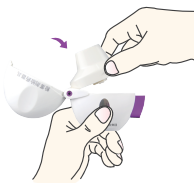
第二步:打开装置的吸嘴

3



第三步:从包装中取出一粒胶囊,如图所示将胶囊置于胶囊腔之中。

4



第四步:将吸嘴关闭严密,保持防尘罩打开。

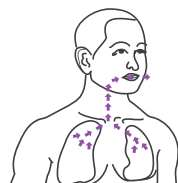
5



第五步:如图所示,手持希好®装置使吸嘴向上,将刺针按钮缓慢按到底,然后松开。这样可以在胶囊上刺出小孔,药物便可随吸入的气体到达肺部。

6

第六步:吸入药物之前,彻底呼气(先做一次深呼吸)。



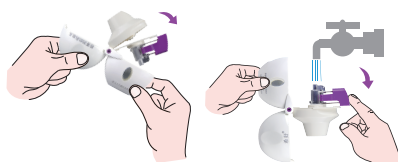
7

第七步:如图所示,彻底呼气后,手持装置放到嘴边,用嘴唇紧紧含住吸嘴,保持头部垂直,深吸气,吸气速度应足以使胶囊高速旋转(可以听到胶囊的振动)。彻底吸气后,屏住呼吸片刻,一次吸入用药结束。如有必要可再重复第六及第七个步骤。胶囊中的药物即可完全吸出。



8

第八步:用药结束后,再次将吸嘴打开,倒出空胶囊壳。用微潮的纸巾清洁吸嘴后再关闭吸嘴及防尘罩。



清洁:建议每使用10次后清洗本器具。如图打开器具各部位,用温水全面淋洗。将本器具用纸巾吸去水分后晾干。必须保证器具使用前完全干燥。

注意事项

1. 在使用过程中都不应向吸嘴内呼气。
2. 粉雾剂胶囊在临用时才可从包装中取出。
3. 使用时不得将吸嘴内壁弄潮湿。
4. 禁止用后的胶囊残留在给药器具内。
5. 使用前必须保证希好®器具的清洁和干燥,使用后应在清洁干燥处储存。
6. 为防止交叉污染,本器具建议使用60次后更换。

储藏 保存于干燥、清洁处。

包装 本器具用聚氯乙烯盒包装后装于纸盒中。

有效期 36个月。

医疗器械生产企业备案号 苏连食药监械生产20150006号。

医疗器械产品备案号 苏连械备20160022号。

医疗器械产品技术要求编号 苏连械备20160022号。

生产企业

生产企业名称:正大天晴药业集团股份有限公司
注册地址:江苏省连云港市郁州南路369号
生产地址:江苏省连云港市郁州南路369号
邮政编码:222062
电话号码:0518-85804002
传真号码:0518-85806524
网址:<http://www.cttq.com>

受托企业

名称:江苏联宇医疗器械有限公司
住所:连云港市海州区海州经济开发区梧桐路9号
生产地址:连云港市海州区海州经济开发区梧桐路9号
电话:15051185678
医疗器械生产备案号:苏连食药监械生产20160001号

受托企业

名称:舒普瑞医疗器械(苏州)有限公司
住所:常熟市青墩塘路588号
生产地址:常熟市青墩塘路588号
电话:18550569666
医疗器械生产备案号:苏苏食药监械生产20204017号

受托企业

名称:浙江振华塑业有限公司
住所:玉环市芦浦镇医药包装工业园区医包西路1号
生产地址:玉环市芦浦镇医药包装工业园区医包西路1号
电话:13600571888
医疗器械生产备案号:浙台食药监械生产20180002号

核准日期：2006年10月24日

修改日期：2012年01月16日

修改日期：2013年01月10日

噻托溴铵粉雾剂说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：噻托溴铵粉雾剂

英文名称：Tiotropium Bromide Powder for Inhalation

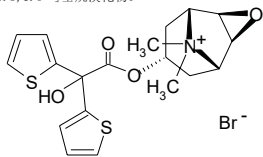
汉语拼音：Saituoxiu'an Fenwuji

【成份】

本品主要成份为噻托溴铵。

化学名称：(1R,2R,4S,5S,7S)-7-[2-羟基-2,2-二(2-噻吩基)乙酰氧]-9,9-二甲基-3-氧杂-9-氮杂三环[3.3.1.0^{2,4}]壬烷溴化物。

化学结构式：

分子式：C₂₀H₂₈BrNO₅S₂

分子量：472.41

辅料：乳糖。

【性状】

本品为供吸入用的硬胶囊，内含白色粉末。

【适应症】

适用于慢性阻塞性肺病（COPD）的维持治疗，包括慢性支气管炎和肺气肿，伴慢性呼吸困难的维持治疗及急性发作的预防。

【规格】

18 μg（以噻托铵计）。

【用法用量】

临用前，取胶囊1粒放入专用吸入器的刺孔槽内，用手指按压按钮，胶囊两端分别被细针刺孔，然后将口吸器放入口腔深处，用力吸气，胶囊随着气流产生快速旋转，胶囊中的药粉即喷出囊壳，并随气流进入呼吸道。

成人：一次1粒，一日1次。

对老年患者、肝功能不全和肾功能不全患者无需调整剂量，但对中重度肾功能不全患者（CLCR<50ml/min）必须进行密切监控。

【不良反应】

a) 概述

在共有906例患者接受噻托溴铵治疗1年的临床试验中，最经常发生的不良反应为口干。大约14%的患者发生口干。口干反应通常较轻且随着持续治疗该反应会消失。

b) 下表所列的是这种不良反应的报告率，这些资料来自患者接受噻托溴铵治疗1年的临床试验（根据FDA器官系统分级）。

不良反应	频 率
全身过敏反应：	少见（即>0.1%，<1%）
胃肠道系统失常：	非常常见（即>10%）
口干	常见（即>1%，<10%）
便秘	常见（即>1%，<10%）
心率和节律失常：	少见（即>0.1%，<1%）
心动过速	少见（即>0.1%，<1%）
心悸	少见（即>0.1%，<1%）
抵抗力系统失常：	常见（即>1%，<10%）
念珠菌感染	常见（即>1%，<10%）
呼吸系统失常：	常见（即>1%，<10%）
鼻炎	常见（即>1%，<10%）
咽炎	常见（即>1%，<10%）
泌尿系统失常：	少见（即>0.1%，<1%）
排尿困难	少见（即>0.1%，<1%）
尿频	少见（即>0.1%，<1%）

所有列为常见的不良事件均指与安慰剂组相比报导发生率超过1%至2%。上市后经：已收到关于恶心、声音嘶哑和头晕的自发性不良反应报告。

c) 关于个别严重和/或经常发生的不良反应

COPD患者抗胆碱能治疗最常见的不良反应为口干。大部分病例口干症状较轻。总的来说，口干发生在治疗后的第3至第5周。口干症状通常在患者持续治疗后消失。在906名患者用药1年的临床试验中，因口干不良反应而中止试验的有3名患者（占总治疗患者数的0.3%）。

在用药1年的临床试验中，个别病例所报告的严重且持续的不良反应为便秘和尿频。尿频仅见于有易患因素的老年轻人（如前列腺肥大）。

应用噻托溴铵有少数个别病例发生室性心动过速和房颤。通常见于易感患者。和所有吸入治疗一样，噻托溴铵可能引起吸入刺激导致的支气管痉挛。

自发性不良反应的过敏反应包括血管性水肿、皮疹、风疹和皮肤瘙痒。

d) 不良反应的生理学分类

有许多器官系统和功能是受副交感神经系统控制的，因此易受抗胆碱能制剂的影响。全身性抗胆碱能作用可能有关的不良反应包括口干、咽干、心率增加、视力模糊、青光眼、排尿困难、尿频和便秘。另外，吸入噻托溴铵患者可能发生上呼吸道刺激现象。口干和便秘的发生率随年龄增长而增加。

【禁忌】

1、禁用对于噻托溴铵或本品所含其它成分如乳糖过敏者。

2、禁用对于阿托品或阿托衍生物过敏者。

【注意事项】

1、噻托溴铵作为每日一次维持治疗的支气管扩张药，不应用作支气管痉挛急性发作的初始治疗，即抢救治疗药物。

2、在吸入噻托溴铵粉末后有可能立即发生过敏反应。

3、与其它抗胆碱能药物一样，对于窄角型青光眼、前列腺增生、或膀胱颈梗阻的患者应谨慎使用。

4、吸入药物可能引起吸入性支气管痉挛。

5、与所有主要经肾脏排泄的药物一样，对于中、重度肾功能不全（肌酐清除率≤50ml/min）的患者，只有在预期利益大于可能产生的危害时，才能使用噻托溴铵。尚无严重肾功能不全患者长期使用噻托溴铵的经验。

6、胶囊应密封于囊泡中保存，仅在用药时取出，取出后应尽快使用，否则药效会降低，不小心暴露于空气中的胶囊应丢弃。

7、患者需注意避免将药物粉末弄入眼内。必须告知患者药物误入眼内可能引起或加重窄角型青光眼、眼睛疼痛或不适、短暂视力模糊、视觉晕轮或彩色影像并伴有结膜充血引起的红眼和角膜水肿的症状。如果出现窄角型青光眼的征象，应停止使用噻托溴铵并立即去看医生。

8、口干，是由抗胆碱能治疗引起的，长期可引起头痛。

9、噻托溴铵的使用不得超过一天一次。

10、本胶囊仅供吸入，不能口服。

11、未进行对驾驶和操作机器能力影响的研究。根据在推荐剂量下得到的药理学和不良反应特性，未有证据显示会影响驾驶和操作机器的能力。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

对于噻托溴铵来说，没有关于妊娠状态下用药的临床资料。动物实验研究显示出与母体相关的生殖毒性。没有关于哺乳期妇女使用噻托溴铵的资料。根据对哺乳期啮齿类动物的研究，少量的噻托溴铵可分泌至乳汁中。

因此，噻托溴铵不应应用于妊娠或哺乳期妇女，除非预期的利益超过可能对未出生的胎儿或婴儿带来危险的。

【儿童用药】

尚无儿科患者应用噻托溴铵的经验，因此年龄小于18岁的患者不推荐使用本品。

【老年用药】

老年患者可以按推荐剂量使用本品。

【药物相互作用】

尽管未进行过正式的药物相互作用研究，但噻托溴铵吸入性粉末与其它药物同时使用未发现不良反应，这些药物包括拟交感神经作用的支气管扩张剂、甲基黄嘌呤与口服或吸入性甾体类药物等，为通常用于治疗慢性阻塞性肺病（COPD）的药物。

噻托溴铵与其它抗胆碱能药物合用未进行过研究，因此不推荐与其它抗胆碱能药物合用。

【药物过量】

高剂量的噻托溴铵可引起抗胆碱能的症状和体征。

然而，健康志愿者单次吸入达340微克的噻托溴铵后未出现全身性的抗胆碱能不良作用。另外，健康志愿者每日一次吸入170微克噻托溴铵，用药7天，除口干，未见其它相关不良反应。在对抗慢性阻塞性肺病（COPD）患者进行的剂量递增研究中，当用每日最高剂量为443微克的噻托溴铵治疗4周后，未观察到显著的不良作用。

由于疏忽而经口服入噻托溴铵胶囊引起急性中毒是不太可能的，因其口服生物利用度很低。

【药理毒理】

药理作用

噻托溴铵为长效的抗胆碱能药物，它对五种胆碱受体（M₁-M₅）具有相似的亲和性。通过和平滑肌上的M₂受体结合产生对支气管平滑肌的扩张作用。这种作用具有竞争性和可逆性。体内、体外研究显示本品具有剂量依赖性的、可持续24h的抑制乙酰胆碱诱导的支气管收缩作用。本品对支气管的扩张作用具有突出的定位选择性。

毒理研究

生殖毒性：大鼠吸入剂量达1.689mg/kg/d（按体表面积计算，约为临床推荐剂量760倍），对生育力未见影响。大鼠吸入剂量达0.078mg/kg/d（按体表面积计算，约为临床推荐剂量的35倍），有流产、活胎数量和平均胎儿重量减少，胎儿的性成熟延迟的作用；兔吸入剂量达0.4mg/kg/d（按体表面积计算，约为临床推荐剂量的360倍），增加植入后的丢失。但在大鼠和兔吸入剂量分别为0.009和0.088mg/kg/d（按体表面积计算，约为临床推荐剂量的4和80倍），未见这种作用。

遗传毒性：本品细菌基因突变试验、V79中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验、人淋巴细胞体外染色体畸变试验、小鼠微核试验、大鼠肝细胞程序外DNA合成试验结果均为阴性。

致癌性：大鼠吸入本品剂量达0.059mg/kg/d（按体表面积计算，相当于临床推荐剂量的25倍）104周，雌性小鼠吸入本品剂量达0.145 mg/kg/d（按体表面积计算，相当于临床推荐剂量的35倍）83周，雄性小鼠吸入本品剂量达0.002mg/kg/d（按体表面积计算，相当于临床日推荐剂量的0.5倍）101周，未观察到致癌作用。

【药代动力学】

a) 概述

噻托溴铵是非手性四价铵化合物，在水中少量溶解。噻托溴铵以干粉吸入给药。一般采用吸入途径给药时，大部分药物沉积在胃肠道，只有少量药物到达靶器官肺。下面所述的药代动力学资料许多是用高于推荐治疗的高剂量得来的。

b) 活性成分的特性

吸收：给年经的健康志愿者吸入干粉后，测得的绝对生物利用度为19.5%，提示到达肺的部分生物利用度很高。根据该药的化学结构（四价铵化合物）和体外试验结果可以推断，噻托溴铵在胃肠道吸收差（10-15%）。噻托溴铵的口服溶液的绝对生物利用度只有2-3%。

噻托溴铵在吸入5分钟后达到最高血药浓度。由于其四价铵化合物的特性，食物不影响它的吸收。

分布：该药与血浆蛋白结合率达72%，分布容积为32L/kg。在稳态时，COPD患者吸入18微克的干粉后5分钟测得的血药峰浓度为17-19ng/ml，其以后多室模型的方式迅速下降。稳态的血药谷浓度为3-4ng/ml。肺的局部浓度未知，但从给药方式可以看出肺的实际药物浓度较高。对大鼠进行研究表明，噻托溴铵不能通过血脑屏障。

生物转化：生物转化的程度非常小，年轻健康志愿者服用药物后有74%的剂量以原型从肾脏排泄，从而证明了这一点。噻托溴铵是酯，经非酶方式分解为醇（N-甲基东莨菪醇）和酸（二噻吩羟乙酸），两者均不能与毒酶联合结合。

在体外用人肝微粒体和人肝细胞进行的实验表明，一些药物（小于注射剂量的20%）经依赖于细胞色素P450的氧化及随后与谷胱甘肽结合成为各种II相代谢物。体外肝微粒体试验表明，这一酶解通路可被CYP 2D6（和3A4）抑制剂、奎尼丁、酮康唑和孕二烯酮抑制。因此CYP 2D6和3A4包含在代谢通路中，参与了较小部分药物的消除。噻托溴铵即使在高于治疗浓度时也不抑制肝微粒体中的细胞色素CYP 1A1、1A2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1或3A。

消除：噻托溴铵的终末消除半衰期在吸入后5天和6天之间。年轻健康志愿者静注后总清除率为880ml/min，个体之间变异为22%。静注给予噻托溴铵后主要以原药的形式经尿液排泄（74%）。吸入干粉后有14%的剂量经尿排泄，其余药物主要为在肠道未被吸收的药物，经粪便排泄。噻托溴铵的肾脏清除率超过了肌酐清除率，表明药物是分沁入尿液。COPD患者连续每日一次吸入，2-3周后达到药代动力学稳态，其后无进一步的药物蓄积。线性/非线性：静注和干粉吸入给药后在治疗范围内，噻托溴铵的药代动力学证明为线性药代动力学。

c) 患者特异性

老年患者：正如所有主要经肾脏排泄的药物一样，老年患者噻托溴铵的肾清除率下降（年龄小于58岁COPD患者，清除率为326ml/min；年龄大于70岁的COPD患者，清除率为163ml/min）。这可能与肾功能下降有关。噻托溴铵吸入后经尿液的排泄由14%（年轻健康志愿者）下降到约7%（COPD患者），然而，与患者个体之间和个体内变异性的（干粉吸入后的AUC_{0-∞}增加了43%）相比，COPD患者的血药浓度并没有随着年龄的增加而出现显著改变。

肾功能不全患者：与所有其它主要经肾脏排泄的药物相同，肾功能不全时静脉注射或干粉吸入血药浓度均增加与药物的肾清除率下降。在老年人中较常见的轻度肾功能不全（CL_{CR}50-80ml/min），可以使噻托溴铵血药浓度轻度增加（静脉注射后AUC_{0-∞}增加3%）。

在中重度肾功能不全的COPD患者（CL_{CR}<50ml/min），静脉注射噻托溴铵后血药浓度加倍（AUC_{0-∞}增加82%），干粉吸入后的血药浓度亦增加。

肝功能不全患者：肝功能不全对噻托溴铵的药代动力学无影响。噻托溴铵主要经肾脏排泄清除（年轻健康志愿者为74%），少量以非酶解分解成无药理活性的产物。

儿科患者：参见【儿童用药】

d) 药代动力学和药理学特性之间的相关性

药代动力学和药理学特性之间无直接相关性。

【贮藏】

室温（10°-30℃），密封保存。

【包装】

1. 铝箔和PVC硬片包装。

(1) 10粒/板, 1板/盒; (2) 10粒/板, 3板/盒; (3) 10粒/板, 6板/盒; (4) 10粒/板, 9板/盒
 (5) 12粒/板, 1板/盒; (6) 12粒/板, 2板/盒; (7) 12粒/板, 3板/盒 (8) 10粒/板, 1板/盒, 内配1个粉雾剂给药器具; (9) 10粒/板, 3板/盒, 内配1个粉雾剂给药器具; (10) 10粒/板, 6板/盒, 内配1个粉雾剂给药器具; (11) 10粒/板, 9板/盒, 内配1个粉雾剂给药器具; (12) 12粒/板, 1板/盒, 内配1个粉雾剂给药器具; (13) 12粒/板, 2板/盒, 内配1个粉雾剂给药器具; (14) 12粒/板, 3板/盒, 内配1个粉雾剂给药器具。

2. 双铝包装（铝箔冲冲压成型铝型）。

(1) 7粒/板, 1板/盒; (2) 7粒/板, 2板/盒; (3) 7粒/板, 1板/盒, 内配1个粉雾剂给药器具; (4) 7粒/板, 2板/盒; (5) 7粒/板, 4板/盒; (6) 7粒/板, 4板/盒, 内配1个粉雾剂给药器具。

【有效期】

24个月。

【执行标准】

国家食品药品监督管理局标准，WS1-（X-110）-2012Z。

【批准文号】

国药准字H20060454。

【生产企业】

企业名称：正大天晴药业集团股份有限公司

生产地址：江苏省连云港市郁州南路369号

邮政编码：222062

电话号码：0518-85804002

传 真：0518-85806524

网 址：http://www.cttg.com