Состав

действующее вещество: тиотропия бромида моногидрат, что соответствует тиотропия;

1 ингаляция содержит тиотропия бромида моногидрата 3,124 мкг, что соответствует 2,5 мкг тиотропия;

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, вода очищенная, кислота хлористоводородная разведенная.

Лекарственная форма

Раствор для ингаляций.

Основные физико-химические свойства: картриджи объемом до 4,5 мл, заполненные жидкостью, зажаты в алюминиевые цилиндры для ингалятора Респимат, с вдавленной защитной прокладкой.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей. Антихолинергические средства. Тиотропия бромид.

Код АТХ R03B B04.

Фармакодинамика

Механизм действия

Тиотропия бромид является специфическим антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия. Тиотропий имеет сходное сродство с подтипами рецепторов от М1 до М5. В дыхательных путях тиотропия бромид конкурентно и обратимо связывается с м3-рецепторами бронхиальной гладкой мускулатуры, противодействуя холинергическому (бронхосуживающему) воздействию ацетилхолина, что приводит к расслаблению бронхиальных гладких мышц. Эффект был дозозависимым и длился более 24 часов. Поскольку тиотропий является бронхоселективным N-четвертичным антихолинергиком, при ингаляционном применении он демонстрирует приемлемый терапевтический диапазон до появления системных антихолинергических эффектов.

Фармакодинамические эффекты

Диссоциация тиотропия бромида, особенно из м3-рецепторов, является медленной. При этом период полужизни значительно длиннее, чем у ипратропия. Диссоциация с М2-рецепторов является более быстрой, чем с М3, что в функциональных исследованиях in vitro выявило большую селективность (кинетически контролируемую) к субтипа рецептора М3, чем М2. Было обнаружено, что высокая мощность и медленная диссоциация из рецепторов клинически коррелировали со значительной и длительной бронходилатацией у пациентов с ХОБЛ и астмой.

Бронходилатация после ингаляции тиотропия, в первую очередь, является местным эффектом (в дыхательных путях) и не системным.

Клиническая эффективность и безопасность для пациентов с ХОБЛ

Программа клинической разработки фазы III включала два однолетние, два 12-недельные и два 4-недельные рандомизированные вдвойне слепые исследования с участием 2901 пациента с ХОБЛ (1038 пациентов получали по 5 мкг тиотропия бромида). Однолетняя программа включала два плацебо-контролируемых испытания. Два 12-недельных теста включали контроль как активного препарата (ипратропий), так и плацебо. Все шесть исследований включали измерение функции легких. Кроме того, два однолетних исследования включали определение частоты одышки, оценку качества жизни, связанной со здоровьем, и оценку влияния на частоту обострений.

Плацебо-контролируемые исследования. Легочная функция

Тиотропия раствор для ингаляции, который вводили 1 раз в сутки, обеспечил существенное улучшение легочной функции (объем форсированного выдоха за одну секунду и форсированная жизненная емкость легких) в течение 30 минут после первой дозы по сравнению с плацебо (среднее улучшение ОФВ1 через 30 минут: 0,113 литра; 95% доверительный интервал (ДИ): от 0,102 до 0,125 литра, $p < 0,0001$). Улучшение легочной функции сохранялось в течение 24 часов в стабильном состоянии по сравнению с плацебо (среднее улучшение ОФВ1: 0,122 литра; 95% Ди: от 0,106 до 0,138 литра, $p<0,0001$).

Фармакодинамически стабильное состояние было достигнуто через одну неделю.

СПИРИВА РЕСПИМАТ существенно улучшила показатель утренней и вечерней максимальной объемной скорости выдоха в соответствии с ежедневных замеров пациентом по сравнению с плацебо (среднее улучшение максимальной объемной скорости выдоха: среднее улучшение утром на 22 л/мин; 95% ДИ: от 18 до 55 л/мин, $p < 0,0001$; вечером на 26 л/мин; 95% ДИ: от 23 до 30 л/мин, $p<0,0001$). Применение препарата Спирива Респимат привело к снижению частоты

применения бронходилататоров для неотложной помощи по сравнению с плацебо (среднее снижение частоты применения препаратов для неотложной помощи на 0,66 случая в сутки, 95% Ди: от 0,51 до 0,81 случая в сутки, p<0,0001).

Бронходилатирующий эффект препарата Спирива Респимат сохранялся на протяжении всего однолетнего периода применения без признаков непереносимости.

Одышка, качество жизни, связанное со здоровьем, обострение ХОБЛ в долгосрочных 1-летних исследованиях.

Одышка. СПИРИВА РЕСПИМАТ существенно снизила частоту возникновения одышки (по оценке на основе индекса транзиторной одышки) по сравнению с плацебо (среднее улучшение на 1,05 балла; 95% ДИ от 0,73 до 1,38 балла, p<0,0001). Улучшение продолжалось на протяжении всего периода лечения.

Качество жизни, связанное со здоровьем. Улучшение средней общей оценки пациентами качества жизни (измеренной на основе анкеты госпиталя Святого Георгия для оценки дыхательной функции) при приеме препарата Спирива Респимат по сравнению с плацебо по результатам двух однолетних исследований на 3,5 балла (95% Ди: от 2,1 до 4,9, p<0,0001). Снижение на 4 балла считается клинически значимым.

Обострение ХОБЛ

Результаты трех однолетних рандомизированных двойно слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний лечения препаратом Спирива Респимат продемонстрировали существенное снижение риска обострения ХОБЛ по сравнению с плацебо. Обострение ХОБЛ определяли как комплекс по меньшей мере двух явлений/симптомов в органах дыхания продолжительностью в три дня и больше, для которых требуется смена лечения (назначение антибиотиков и/или системных кортикостероидов и/или существенное изменение назначенных лекарственных средств для лечения органов дыхания). Лечение препаратом Спирива Респимат привело к снижению риска госпитализации из-за обострения ХОБЛ (значительное снижение риска в крупномасштабном исследовании с участием пациентов с обострением).

Результаты совокупного анализа результатов двух испытаний фазы III и отдельного дополнительного анализа исследования с участием пациентов с обострением представлены в таблице 1. Все лекарственные средства для органов дыхания, за исключением антихолинергических средств и β-агонистов длительного действия, допускались как сопутствующая терапия, то есть β-

агонисты быстрого действия, ингаляционные кортикостероиды и ксантини. В исследовании влияния на обострение у пациентов с обострением также допускался прием β-агонистов длительного действия.

Таблица 1

Статистический анализ случаев обострения ХОБЛ и случаев госпитализации из-за обострения ХОБЛ у пациентов с ХОБЛ от умеренной до очень тяжелой степени

Исследование ($N_{Спирива}$, $N_{плацебо}$)	Конечная точка	Спирива Респимат	Плацебо	% снижение риска (95% ДИ)[a]	p-значение
1-летние исследования фазы III, совокупный анализ[d] (670, 653)	Количество дней до первого обострения ХОБЛ	160[a]	86[a]	29 (от 16 до 40)[b]	<0,0001[b]
	Средняя частота случаев обострения за один пациенто-год	0,78[c]	1,00[c]	22 (от 8 до 33)[c]	0,002[c]
	Время до первой госпитализации из-за обострения ХОБЛ			25 (от -16 до 51)[b]	0,20[b]
	Средняя частота случаев госпитализации из-за обострения за один пациенто-год	0,09 [c]	0,11 [c]	20 (от -4 до 38) [c]	0,096 [c]

Исследование ($N_{Спирива}$, $N_{плацебо}$)	Конечная точка	Спирива Респимат	Плацебо	% снижение риска (95% ДИ)[a]	p-значение
1-летнее исследование фазы IIIb с участием пациентов с обострением (1939, 1953)	Количество дней до первого обострения ХОБЛ	169[a]	119[a]	31 (от 23 до 37)[b]	<0,0001[b]
	Средняя частота случаев обострения за один пациенто-год	0,69[c]	0,87[c]	21 (от 13 до 28)[c]	<0,0001[c]
	Время до первой госпитализации из-за обострения ХОБЛ			27 (от 10 до 41)[b]	0,003[b]
	Средняя частота случаев госпитализации из-за обострения за один пациенто-год	0,12[c]	0,15[c]	19 (от 7 до 30)[c]	0,004[c]

[a] время до первого события: количество дней лечения до того момента, как у 25% пациентов возникнет по меньшей мере одно обострение ХОБЛ/ случай госпитализации из-за обострения ХОБЛ. В исследовании А у 25% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось обострение ко дню 112, тогда как у 25% пациентов, которые получали препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, отмечалось обострение ко дню 173 (p=0,09); в исследовании В у 25% пациентов, получавших плацебо, наблюдалось обострение ко дню 74, тогда как у 25% пациентов, которые получали препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ, отмечалось обострение ко дню 149 (p<0,0001).

[b] Соотношение рисков оценивали на основе модели пропорциональных рисков Кокса. Процентное соотношение снижения риска составляет 100 (1 − соотношение рисков).

[c] Пуассоновская регрессия. Снижение риска составляет 100 (1 − относительный риск).

[d] объединение результатов было отмечено при разработке дизайна исследований. Конечные точки оценки обострения значительно улучшились в отдельных анализах результатов двух однолетних исследований.

Клиническая эффективность и безопасность для пациентов с астмой

Клиническая программа фазы III для взрослых пациентов с персистирующей астмой включала два 1-летние рандомизированные вдвойне слепые плацебо-контролируемые исследования с участием 907 пациентов с астмой (453 пациенты, которые получали препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ), которым применяли комбинированное лечение ингаляционным кортикостероидом (ИКС) (≥800 мкг будесониду/сутки или эквивалент) и β-агонистами длительного действия. Исследования включали измерение легочной функции и оценку тяжелых обострений как первичных конечных точек.

Исследование PrimoTinA с участием пациентов с астмой

В двух однолетних исследованиях у пациентов, у которых сохранялись симптомы астмы на фоне поддерживающего лечения, включало по крайней мере Икс (≥800 мкг будесонида / сут или эквивалент) в комбинации с β-агонистами длительного действия, Спирива Респимат демонстрировала клинически значимое улучшение легочной функции по сравнению с плацебо при применении в комбинации с основным лечением.

На 24 неделе среднее улучшение показателей пикового и минимального ОФВ1 составило 0,110 литра (95% ДИ: от 0,063 до 0,158 литра, p<0,0001) и 0,093 литра (95% ДИ: от 0,050 до 0,137 литра, p<0,0001) соответственно. Улучшение функции легких по сравнению с плацебо сохранялось в течение 24 часов.

В исследованиях PrimoTinA у больных с астмой лечения пациентов (N=453) комбинацией ИКС с β-агонистами длительного действия и тиотропием снизило риск развития тяжелых обострений астмы на 21% по сравнению с лечением пациентов (N=454) комбинацией ИКС с β-агонистами длительного действия и плацебо. Снижение риска с точки зрения средней частоты тяжелых обострений астмы за один пациенто-год составляло 20%.

Эти результаты подтверждались снижением риска ухудшения астмы на 31% и снижением риска на 24% С точки зрения средней частоты ухудшения астмы за один пациенто-год (см. таблицу 2).

Таблица 2

Обострение у пациентов, у которых сохранялись симптомы астмы на фоне применения Икс (≥800 мкг будесонида / сут или эквивалент) в комбинации с β-агонистами длительного действия (исследование PrimoTinA с участием больных астмой)

Исследование	Конечная точка	СПИРИВА РЕСПИМАТ в комбинации с по меньшей мере Икс [a] / β-агонистом длительного действия (N=453)	Плацебо в комбинации с по меньшей мере Икс[a] / β-агонистом длительного действия(N=454)	% снижение риска (95% ДИ)
Два однолетних исследования фазы III, совокупный анализ	Количество дней до первого серьезного обострения астмы	282[c]	226[c]	21[b] (0, 38)
	Среднее количество случаев тяжелых обострений астмы за один пациенто-год	0,530	0,663	20[d] (0, 36)
	Количество дней до первого ухудшения астмы	315[c]	181[c]	31[b] (18, 42)
	Среднее количество случаев ухудшения астмы за один пациенто-год	2,145	2,835	24[d] (9, 37)

[a] ≥800 мкг будесонида / сут или эквивалент.

[b] Соотношение рисков, доверительный интервал и p-значения, полученные на основе модели пропорциональных рисков Кокса, при учете только эффективного лечения. Процентное соотношение снижения риска составляет 100 (1 − соотношение рисков).

[c] время до первого события: количество дней до лечения до того момента, как у 25%/50% пациентов возникло по крайней мере одно серьезное обострение астмы/ ухудшение астмы.

[d] относительный риск был установлен на основе паусоновской регрессии с использованием логарифмической экспозиции (в годах) в качестве коррекции. Процентное снижение риска составляет 100 (1 − относительный риск).

Пациенты детского возраста

Астма

Все исследования фазы III для пациентов детского возраста с персистирующей астмой (1−17 лет) представляли собой рандомизированные вдвойне слепые и плацебо-контролируемые испытания. Все пациенты получали основное лечение, которое включало ИКС (ингаляционные кортикостероиды).

Тяжелая астма

Подростки 12−17 лет

В 12-недельное исследование PensieTinA-asthma было зачислено 392 пациенты (130 лечились средством СПИРИВА РЕСПИМАТ), в которых сохранялись симптомы астмы на фоне получения высокой дозы ИКС (ингаляционные кортикостероиды) с одним препаратом базисной терапии или средней дозы ИКС с двумя препаратами базисной терапии.

Для пациентов в возрасте 12−17 лет высокая доза Икс составляла > 800−1600 мкг будесонида/сутки или эквивалент, а средняя доза Икс (ингаляционные кортикостероиды) — 400−800 мкг будесонида/сутки или эквивалент. Кроме того, пациенты в возрасте 12−14 лет могли получать дозу Икс > 400 мкг будесонида/сутки или эквивалент и по меньшей мере один препарат базисной терапии или ≥ 200 мкг будесонида/сутки или эквивалент и по меньшей мере два препарата базисной терапии.

В этом исследовании при применении препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ как вспомогательного средства к основному лечению наблюдалось значительное улучшение функции легких по сравнению с таковым при применении плацебо,

однако различия в пиковом и остаточном значениях ОФВ1 (объема воздуха при форсированном выдохе за 1 секунду) не были статистически значимыми.

- Через 12 недель среднее улучшение в пиковом и остаточном значениях ОФВ1 составляло 0,090 л (95% ДИ: от -0,019 до 0,198 л, p=0,1039) и 0,054 л (95% ДИ: от -0,061 до 0,168 л, p=0,3605) соответственно.
- Спустя 12 недель препарат СПИРИВА РЕСПИМАТ значительно улучшил утреннюю и вечернюю максимальную скорость выдоха (МШВ) (утренняя 17,4 л/мин; 95% ДИ: от 5,1 до 29,6 л/мин; вечерняя 17,6 л/мин; 95% ДИ: от 5,9 до 29,6 л/мин).

Дети (6–11 лет)

В 12-недельное исследование VivaTinA-asthma было зачислено 400 пациентов (130 лечились средством СПИРИВА РЕСПИМАТ), в которых сохранялись симптомы астмы на фоне получения высокой дозы ИКС с одним препаратом базисной терапии или средней дозы ИКС с двумя препаратами базисной терапии. Высокая доза Икс составляла > 400 мкг будесонида/сут или эквивалент, а средняя доза Икс-200–400 мкг будесонида/сут или эквивалент.

В этом исследовании при применении препарата Спирива Респимат как вспомогательного средства к основному лечению наблюдалось значительное улучшение функции легких по сравнению с таковым при применении плацебо.

Через 12 недель среднее улучшение пикового и остаточного значений ОФВ1 составляло 0,139 л (95% ДИ: от 0,075 до 0,203 л, p<0,0001) и 0,087 л (95% ДИ: от 0,019 до 0,154 л, p=0,0117) соответственно.

Умеренная астма

Подростки (12–17 лет)

В 1-летнем исследовании RubaTinA-asthma у 397 пациентов (134 лечились средством СПИРИВА РЕСПИМАТ), в которых сохранялись симптомы астмы на фоне получения средней дозы ИКС (200–800 мкг будесонида/сутки или эквивалент у пациентов в возрасте 12–14 лет или 400–800 мкг будесонида/сутки или эквивалент в пациентов в возрасте 15–17 лет), при применении препарата СПИРИВА РЕСПИМАТ как вспомогательного средства к основному лечению наблюдалось значительное улучшение функции легких по сравнению с таковым при применении плацебо.

Дети (6–11 лет)

В 1-летнем исследовании CanoTinA-asthma у 401 пациента (135 лечились средством Спирива Респимат), у которых сохранялись симптомы на фоне получения средней дозы Икс (200–400 мкг будесонида/сутки или эквивалент) при применении препарата Спирива Респимат как вспомогательного средства к основному лечению наблюдалось значительное улучшение функции легких по сравнению с таковым при применении плацебо.

Дети (1–5 лет)

Одно 12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы II/III (NinoTinA-asthma) было проведено при участии 101 ребенка (31 лечилась средством СПИРИВА РЕСПИМАТ) с астмой, которые получали основное лечение, включавшее ИКС. У 98 пациентов для применения испытуемого препарата использовали портативный клапанный спейсер Aerochamber Plus Flow-Vu® с медицинской маской.

Первичной целью исследования была оценка безопасности, а оценка эффективности поисковой целью.

Количество (процент) пациентов, которые сообщили о нежелательных явлениях (НЯ), независимо от связи с препаратом, приведены в таблице 3. В группе средства СПИРИВА РЕСПИМАТ количество нежелательных явлений астмы была ниже, чем при применении плацебо. Поисковая оценка эффективности не выявила различий между средством Спирива Респимат и плацебо.

Таблица 3

Количество пациентов с НЯ, зарегистрированными у ≥ 5 пациентов в исследовании NinoTinA-asthma (дети в возрасте от 1 до 5 лет)

Показатель	Плацебо, N (%)	СПИРИВА РЕСПИМАТ, N (%)
Количество пациентов	34 (100,0)	31 (100,0)
Пациентов с любым НЯ	25 (73,5)	18 (58,1)
Назофарингит	5 (14,7)	2 (6,5)

Показатель	Плацебо, N (%)	СПИРИВА РЕСПИМАТ, N(%)
Инфекция верхних дыхательных путей	1 (2,9)	5 (16,1)
Бронхиальная астма*	10 (29,4)	2 (6,5)
Гипертермия	6 (17,6)	3 (9,7)

*Сроки низкого уровня за MedDRA в контексте предпочтительного термина «бронхиальная астма»: «усиления бронхиальной астмы» или «обострение бронхиальной астмы»

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство представить результаты исследований средства Спирива Респимат в подпопуляции педиатрических пациентов в возрасте до 1 года (см. раздел «способ применения и дозы» для получения информации о применении пациентам детского возраста).

Фармакокинетика

Тиотропия бромид является нехиральной четвертичным аммониевым соединением, умеренно растворяется в воде. Тиотропия бромид доступен в виде раствора для ингаляций, применяемого с помощью ингалятора Респимат. Примерно 40% дозы, которая ингалируется, накапливается в легких, а остальная доза оседает в желудочно-кишечном тракте. Некоторые фармакокинетические данные, описанные ниже, были получены при применении более высоких доз, чем рекомендовано для терапии.

Абсорбция. Данные мочевыделения после ингаляции раствора здоровым добровольцам дают возможность предположить, что примерно 33% ингалированной дозы попадает в системный кровоток. Не ожидается влияния пищи на абсорбцию этой четвертичной аммониевой соединения. Абсолютная биодоступность раствора тиотропия для перорального применения составляет 2−3 %. Максимальная концентрация тиотропия в плазме наблюдалась через 5−7 минут после ингаляции. При стабильном состоянии максимальный уровень тиотропия в плазме у пациентов с ХОБЛ составлял 10,5 пг/мл и быстро снизился многостадийным образом. Стабильное состояние концентрации в плазме составляло 1,60 пг / мл. Состояние стабильной максимальной концентрации

тиотропия в плазме 5,15 пг/мл устанавливалось через 5 минут после ингаляционного введения тиотропия с помощью устройства Хендихейлер.

Системное действие тиотропия после ингаляционного введения последнего с помощью ингалятора Респимат было подобно системному действию тиотропия после ингаляционного введения с помощью устройства Хендихейлер.

Распределение. Препарат на 72% связывается с белками плазмы, объем распределения составляет 32 л/кг. Локальная концентрация в легких неизвестна, но, учитывая способ применения, допускается высокая концентрация в легких.

Биотрансформация. Степень биотрансформации мала. Это видно из выделения с мочой 74% неизмененной субстанции после внутривенного введения здоровым молодым добровольцам. Эфир тиотропия бромида неферментативно распадается до спирта (N-метилскопина) и кислоты (дитиенилгликолевой кислоты), которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Элиминация. Величина эффективного периода полураспада тиотропия находится в пределах 27–45 ч после ингаляции у здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ. Величина эффективного периода полураспада тиотропия составляла 34 ч после ингаляции у пациентов с астмой. После внутривенного введения здоровым молодым добровольцам общий клиренс был 880 мл/мин. Тиотропий, введенный внутривенно, выделяется преимущественно с мочой (74%). После ингаляции раствором у пациентов с ХОБЛ до установления состояния равновесия выделение с мочой составляет 18,6 % дозы (0,93 мкг) , остаток не абсорбируется кишечником и выводится с калом.

После ингаляции раствором у здоровых добровольцев выделение с мочой составляет 20,1–29,4 % дозы, остаток не абсорбируется кишечником и выводится с калом.

У пациентов с астмой 11,9 % (0,595 мкг) дозы выводится в неизмененном виде с мочой в течение более 24 ч после применения в состоянии равновесия.

Почечный клиренс тиотропия превышает клиренс креатинина, что указывает на выделение в мочу.

После длительного применения ингаляции один раз в день у пациентов с ХОБЛ фармакокинетический состояние равновесия достигалось на 7 день без дальнейшей кумуляции тиотропия.

Линейность / нелинейность. Тиотропий демонстрирует линейные фармакокинетические свойства в терапевтическом диапазоне независимо от

фармацевтической формы.

Пациенты пожилого возраста. Как и для всех других лекарственных средств, которые в основном выводятся почками, применение тиотропия у пациентов пожилого возраста связано со снижением его почечного клиренса (347 мл/мин у пациентов с ХОБЛ < 65 лет по сравнению с 275 мл/мин у пациентов с ХОБЛ > 65 лет). Это не приводило к соответствующему увеличению величин AUC0-4ч или Cmax,ss.

У пациентов с астмой не было определено различий влияния тиотропия в зависимости от возраста пациента.

Пациенты с нарушениями функции почек.

После введения тиотропия бромида (один раз в день путем ингаляций) у пациентов с ХОБЛ до получения состояния равновесия незначительная почечная недостаточность (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) обусловила определенное повышение показателя AUC0-6,ss (на 1,8–30%) и подобные показатели Cmax,ss по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина >80 мл/мин).

У пациентов с ХОБЛ с нарушениями функции почек от умеренных до тяжелых (клиренс креатинина < 50 мл/мин) внутривенное введение разовой дозы тиотропия привело к удвоению общего влияния (AUC0-4ч выше на 82% и Cmax выше на 52%) по сравнению с пациентами с ХОБЛ и нормальной функцией почек, что подтверждалось концентрацией тиотропия в плазме крови после ингаляций лекарственной формы сухой порошок. У пациентов с астмой со слабым нарушением функции почек (клиренс креатинина 50–80 мл/мин) тиотропий в виде ингаляций не приводил к соответствующему увеличению экспозиции по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушениями функции печени. Печеночная недостаточность не оказывает существенного влияния на фармакокинетику тиотропия. Тиотропий в основном выделяется путем почечной элиминации (до 74% у молодых здоровых добровольцев) и путем простого неферментативного расщепления эфира до фармакологически неактивных продуктов.

Пациенты с ХОБЛ японской национальности: Во время перекрестного сравнения средние максимальные концентрации тиотропия бромида в плазме крови через 10 мин после введения дозы в состоянии равновесия были на 20–70% выше у японских пациентов по сравнению с европейцами после ингаляций тиотропия, но признаков повышенной смертности или риска осложнений сердечных состояний у японских пациентов по сравнению с европейцами не было.

Относительно других рас или этнических групп существует недостаточно фармакокинетических данных.

Пациенты детского возраста

Бронхиальная астма

Пиковая и общая экспозиция (AUC и мочевая экскреция) тиотропия у пациентов с астмой в возрасте 6–11 лет, 12–17 лет и ≥18 лет была сопоставимой. Учитывая мочевую экскрецию общая экспозиция тиотропия у пациентов в возрасте от 1 до 5 лет была на 52–60% ниже, чем в других возрастных группах. После корректировки по площади поверхности тела данные относительно общей экспозиции во всех возрастных группах были сопоставимыми. Пациентам в возрасте от 1 до 5 лет для применения препарата Спирива Респимат использовали портативный клапанный спейсер с медицинской маской.

ХОБЛ

В программе ХОБЛ не принимали участия пациенты детского возраста (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Взаимосвязь фармакокинетика/фармакодинамика. Нет прямой взаимосвязи между фармакокинетикой и фармакодинамикой.

Показания

ХОБЛ

Поддерживающая бронхолитическая терапия для облегчения симптомов у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ).

Астма

Спирива Респимат назначают как бронходилататор для дополнительной поддерживающей терапии взрослых и детей в возрасте от 6 лет с тяжелой астмой, перенесших одно или более тяжелых обострений астмы в течение предыдущего года (см. разделы «способ применения и дозы», «Фармакодинамика».)

Противопоказания

Гиперчувствительность к тиотропию бромида, атропина или его производных, например к ипратропию или окситропию, или к другим компонентам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Несмотря на то, что специальные исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось, тиотропия бромид применяли совместно с другими препаратами, которые применяются в лечении ХОБЛ и астмы, включая симпатомиметические бронходилататоры, метилксантины, пероральные и ингаляционные стероиды, антигистаминные препараты, муколитики, модификаторы лейкотриенов, кромоны, антииммуноглобулин Е, без клинических данных о побочных реакциях.

Особенности применения

Тиотропия бромид является бронходилататором, который назначают один раз в сутки для поддерживающей терапии. Препарат не предназначен для начального лечения острых приступов бронхоспазма, то есть для неотложной помощи. В случае острого приступа необходимо применять быстродействующие бета2-агонисты.

Препарат Спирива Респимат нельзя применять как монотерапию для лечения астмы. Больные астмой должны продолжать принимать противовоспалительные лекарственные средства, например ингаляционные кортикостероиды, не меняя дозу после введения препарата Спирива Респимат, даже в случае возможного облегчения симптомов.

Могут возникать реакции гиперчувствительности немедленного типа после применения раствора для ингаляций тиотропия бромида.

Учитывая его антихолинергическое активность тиотропия бромид следует применять с осторожностью пациентам с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря.

Применение ингаляционных лекарственных средств может вызвать бронхоспазм, вызванный самой ингаляцией.

Тиотропий следует с осторожностью применять пациентам с недавно перенесенным инфарктом миокарда (< 6 месяцев), любой нестабильной или опасной для жизни сердечной аритмией или сердечной аритмией, которая требовала вмешательства или изменения терапии в течение последнего года; госпитализацией из-за сердечной недостаточностью (класс NYHA III или IV) в течение последнего года. Эти пациенты были исключены из клинических испытаний, поскольку могут подвергаться антихолинергическому воздействию препарата.

Поскольку концентрация препарата в плазме крови повышается со снижением почечной функции у пациентов с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) тиотропия бромид можно применять лишь в случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Нет длительного опыта применения препарата пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности.

Пациентов необходимо проинструктировать о недопустимости попадания аэрозоля в глаза, поскольку это может привести к преципитации или ухудшение закрытоугольной глаукомы, болей или дискомфорта в глазах, временной нечеткости зрения, ощущение появления ореола или цветных пятен перед глазами в комбинации с покраснением глаза в виде гиперемии конъюнктивы и отека роговицы. При появлении указанных симптомов в любой комбинации следует прекратить применение тиотропия бромида и обратиться за специализированной медицинской помощью.

Сухость слизистой оболочки ротовой полости, наблюдаемая при антихолинергической терапии, может быть связана с зубным кариесом в случае длительной терапии.

Тиотропия бромид не следует применять чаще одного раза в сутки (см. раздел «Передозировка»).

Спирива Респимат не рекомендуется при муковисцидозе. В случае применения пациентам с муковисцидозом Спирива Респимат может ухудшить течение заболевания (например, серьезные нежелательные явления, обострение легочных заболеваний, инфекции дыхательных путей).

Бензалкония хлорид, который входит в состав препарата (0,0011 мг бензалкония хлорида на каждую ингаляцию), может вызвать одышку и затрудненное дыхание. Пациенты с астмой имеют повышенный риск этих побочных явлений.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований относительно способности влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводилось.

Головокружение или помутнение зрения может влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом и работе с другими механизмами. Если во время

лечения препаратом наблюдается головокружение или затуманивание зрения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Существует очень мало данных по применению тиотропия беременными женщинами. Исследования на животных свидетельствуют отсутствие прямого или косвенного негативного влияния с точки зрения репродуктивной токсичности при применении препарата в клинически значимых дозах.

В качестве меры предосторожности желательно избегать применения препарата Спирива Респимат во время беременности.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли тиотропия бромид с грудным молоком. Тиотропия бромид является соединением длительного действия. Решение о продлении / прекращении кормления грудью или о продолжении / прекращении терапии препаратом Спирива Респимат следует принимать, принимая во внимание преимущества кормления грудью для ребенка и преимущества терапии препаратом для матери.

Фертильность

Клинические данные о влиянии тиотропия на фертильность отсутствуют. Доклиническое исследование тиотропия показало отсутствие какого-либо негативного влияния на фертильность.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство предназначено только для ингаляционного применения. Картридж можно использовать только с ингаляционным устройством Респимат.

Два вдоха с помощью ингалятора Респимат содержат одну дозу.

Рекомендуемая доза для взрослых составляет 5 мкг тиотропия в виде двух ингаляций с помощью ингалятора Респимат один раз в сутки в одно и то же время суток.

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

При лечении астмы польза от препарата в полной мере проявляется после нескольких доз лекарственного средства. Взрослым пациентам с тяжелой астмой тиотропий следует применять в дополнение к ингаляционных кортикостероидов (Икс) (≥800 мкг будесонида/сутки или эквивалент) и по меньшей мере одного препарата поддерживающей терапии.

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста могут применять препарат Спирива Респимат в рекомендованных дозах.

Пациенты с почечной недостаточностью могут применять препарат Спирива Респимат в рекомендованных дозах. Относительно применения пациентам с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства».

Пациенты с печеночной недостаточностью могут применять препарат в рекомендованных дозах (см. раздел «фармакологические свойства»).

Дети

Астма

Рекомендуемая доза для пациентов в возрасте от 6 до 17 лет составляет 5 мкг тиотропия в виде двух ингаляций с помощью ингалятора Респимат один раз в сутки в одно и то же время суток.

Подросткам 12–17 лет с тяжелой астмой тиотропий следует применять в дополнение к ингаляционных кортикостероидов (> 800–1600 мкг будесонида/сутки или эквивалент) и одного препарата поддерживающей терапии или в дополнение к ингаляционных кортикостероидов (400–800 мкг будесонида/сутки или эквивалент) с двумя препаратами поддерживающей терапии.

Детям (6–11 лет) с тяжелой астмой тиотропий следует применять в дополнение к ингаляционных кортикостероидов (> 400 мкг будесонида/сутки или эквивалент) и одного препарата поддерживающей терапии или в дополнение к ингаляционных кортикостероидов (200–400 мкг будесонида/сутки или эквивалент) с двумя препаратами поддерживающей терапии.

Безопасность и эффективность препарата Спирива Респимат для детей 6–17 лет с умеренной астмой не установлено. Безопасность и эффективность препарата Спирива Респимат для детей в возрасте до 6 лет не установлено. Имеющаяся

информация представлена в разделах "Фармакодинамика» и "фармакокинетика", но рекомендации по дозировке не могут быть предоставлены.

ХОБЛ

Опыта применения препарата Спирива Респимат детям (в возрасте до 18 лет) не имеет.

Способ применения

Для обеспечения надлежащего применения лекарственного средства врач или другой специалист здравоохранения должен продемонстрировать пациенту, как применять ингалятор.

Инструкция для пациента по пользованию ингалятором и уходу за ним

Спирива Респимат (тиотропия бромида моногидрат). Прочитайте внимательно инструкцию по пользованию ингалятором и уходу за ним перед применением препарата Спирива Респимат. Дети должны применять препарат Спирива Респимат с помощью взрослого

Вам необходимо применять препарат с помощью ингалятора ОДИН РАЗ В СУТКИ.

Каждый раз при применении делайте два вдоха.

Если ингалятор с препаратом Спирива Респимат не использовался более 7 дней, перед применением следует направить его вниз и нажать 1 раз на кнопку для высвобождения дозы.
Если ингалятор с препаратом Спирива Респимат не использовался более 21 дня, повторите шаги 4–6 "Подготовка к первому использованию", пока не появится облачко аэрозоля. Затем повторите шаги 4–6 еще три раза.
Не прикасайтесь к элементу прокола внутри прозрачной основы.

Как ухаживать за ингалятором

Чистить мундштук, в том числе металлическую часть внутри мундштука, необходимо только влажной салфеткой из ткани или тканью минимум один раз в неделю.
Любое минимальное изменение цвета мундштука не влияет на работу Вашего ингалятора.
При необходимости протрите снаружи ингалятор влажной салфеткой из ткани.
Когда следует приобрести новый препарат Спирива Респимат
Ингалятор с препаратом Спирива Респимат содержит 60 вдохов (30 доз) при применении согласно показаниям (два вдоха один раз в сутки).

Индикатор дозы показывает приблизительное количество остатка препарата. Когда индикатор доходит до красной зоны шкалы, это означает, что раствора осталось примерно на 7 дней (14 вдохов). Именно тогда необходимо приобрести новый препарат Спирива Респимат.
Как только индикатор дозы достиг конца красной шкалы, ваш ингалятор Спирива Респимат будет автоматически заблокирован – больше нет доз для высвобождения. С этого момента вернуть прозрачную основу будет невозможно. Не позднее чем через три месяца после первого использования ингалятор Спирива Респимат необходимо выбросить, даже если не весь раствор был использован.

Подготовка к первому использованию

1. Отсоедините прозрачную основу

Колпачок должен быть закрытым.

Нажмите на предохранитель и в то же время другой рукой вытяните прозрачную основу.

2. Вставьте картридж

Вставьте узкий конец картриджа в ингалятор.

Поставьте картридж на твердую поверхность и тщательно нажмите, пока он не станет на место (до щелчка).

Не удаляйте картридж после того, как он был установлен в ингалятор.

3. Вставьте прозрачную основу.

Вставьте прозрачную основу обратно на место до характерного щелчка.

Прозрачную основу не следует больше снимать.

4. Поверните

Колпачок должен быть закрытым.

Поверните прозрачную основу в направлении стрелок, указанных на этикетке, до щелчка (половина оборота).

5. Откройте

Откройте колпачок полностью.

6. Нажмите

Направьте ингалятор Спирива Респимат книзу.

Нажмите кнопку для высвобождения дозы.

Закройте колпачок.

Повторите шаги 4-6, пока не появится облако аэрозоля.

После появления облачка аэрозоля повторите еще три раза шаги 4-6.

Теперь ваш ингалятор Спирива Респимат готов к использованию. Эти шаги не влияют на количество доступных доз. После подготовки ваш ингалятор Спирива Респимат рассчитан на 60 вдохов (30 доз).

Ежедневное применение ингалятора Спирива Респимат

Поверните

Колпачок должен быть закрытым.

Поверните прозрачную основу в направлении стрелок, указанных на этикетке, до щелчка (половина оборота).

Откройте

Откройте колпачок полностью.

Нажмите

Сделайте полный медленный выдох.

Охватите плотно губами мундштук, не закрывая вентиляционного отверстия. Направьте ингалятор на заднюю стенку глотки.

Во время выполнения медленного глубокого вдоха через рот **НАЖМИТЕ** кнопку высвобождения дозы и продолжайте медленно вдыхать пока это будет комфортно.

Задержите дыхание на 10 секунд или настолько, насколько это будет комфортно.

Повторите шаги **поверните, откройте, нажмите**, чтобы получить в общей сложности 2 ингаляции.

Закройте колпачок до следующего использования ингалятора.

Дети

Астма

Безопасность и эффективность препарата Спирива Респимат для детей в возрасте до 6 лет не установлено (см. разделы «фармакологические свойства» и «способ применения и дозы»).

ХОБЛ

Опыта применения препарата Спирива Респимат детям (в возрасте до 18 лет) нет.

Передозировка

Высокие дозы препарата могут вызывать антихолинергические признаки и симптомы.

Однако не наблюдалось системных антихолинергических побочных эффектов у здоровых добровольцев после разовой ингаляции дозы до 340 мкг тиотропия бромида. Дополнительно никаких существенных побочных эффектов, кроме сухости слизистых оболочек ротовой полости/горла и носовой полости, не наблюдалось после 14 дней применения при дозировке до 40 мкг тиотропия бромида, раствора для ингаляций у здоровых добровольцев, за исключением явного уменьшения выделения слюны после 7 дней применения.

Побочные реакции

Краткая информация о безопасности лекарственного средства

Многие из указанных нежелательных эффектов можно отнести к антихолинергическим свойствам тиотропия бромида.

Сводная таблица побочных реакций

Частота развития следующих побочных реакций, которые наблюдались в группе пациентов, принимавших тиотропий бромид, была рассчитана на основе сводных данных, полученных в результате проведения 7 плацебо-контролируемых клинических исследований с участием больных ХОБЛ (3 282 пациента) и 12 плацебо-контролируемых клинических исследований с участием взрослых пациентов и пациентов детского возраста, больных астмой (1930 пациентов), с периодами лечения от четырех недель до одного года.

Критерии оценки частоты развития побочных реакций:

очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1 000 - <1/100); единичные (≥1/10 000 - <1/1 000); редкие (<1/10 000), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Таблица 4

Системно-органный класс / термин преимущественного употребления по классификации MedDRA	**Частота**	
	ХОБЛ	**Астма**
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		
Обезвоживание	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы		
Головокружение	Нечасто	Нечасто
Головная боль	Нечасто	Нечасто
Нарушение сна	Одиночные	Нечасто
Нарушения со стороны органов зрения		
Глаукома	Одиночные	Неизвестно
Повышение внутриглазного давления	Одиночные	Неизвестно
Нечеткость зрения	Одиночные	Неизвестно

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы		
Фибрилляция предсердий	Одиночные	Неизвестно
Ощущение сердцебиения	Одиночные	Нечасто
Суправентрикулярная тахикардия	Одиночные	Неизвестно
Тахикардия	Одиночные	Неизвестно
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	Нечасто	Нечасто
Носовые кровотечения	Одиночные	Одиночные
Фарингит	Нечасто	Нечасто
Дисфония	Нечасто	Нечасто
Бронхоспазм	Одиночные	Нечасто
Ларингит	Одиночные	Неизвестно
Синусит	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Сухость во рту	Часто	Нечасто

Запор	Нечасто	Одиночные
Орофаренгиальный кандидоз	Нечасто	Нечасто
Дисфагия	Одиночные	Неизвестно
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Одиночные	Неизвестно
Зубной кариес	Одиночные	Неизвестно
Гингивит	Одиночные	Одиночные
Глосит	Одиночные	Неизвестно
Стоматит	Неизвестно	Одиночные
Непроходимость кишечника, включающая паралитическую непроходимость кишечника	Неизвестно	Неизвестно
Тошнота	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны кожи, подкожных тканей и иммунной системы		
Высыпание	Нечасто	Нечасто
Зуд	Нечасто	Одиночные
Ангионевротический отек	Одиночные	Одиночные
Крапивница	Одиночные	Одиночные

Инфекция кожи/ язва кожи	Одиночные	Неизвестно
Сухость кожи	Одиночные	Неизвестно
Гиперчувствительность (включая аллергические реакции немедленного типа)	Неизвестно	Одиночные
Анафилактическая реакция	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани		
Отек суставов	Неизвестно	Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
Задержка мочи	Нечасто	Неизвестно
Расстройства мочеиспускания	Нечасто	Неизвестно
Инфекция мочевыводящих путей	Одиночные	Одиночные

Отдельные побочные реакции

В ходе контролируемых клинических исследований с участием пациентов с ХОБЛ частыми нежелательными явлениями, ассоциирующимися с антихолинергическим воздействием, были такие, как сухость в ротовой полости. Они возникали примерно у 2,9 % пациентов. У больных астмой частота сухости в ротовой полости составила 0,83 %.

В ходе 7 клинических исследований с участием больных ХОБЛ сухость в ротовой полости стала основанием для досрочного выхода из исследования 3 из 3 282 пациентов, которые получали тиотропий (0,1 %). В ходе 12 клинических исследований с участием больных астмой ни одного случая досрочного выхода из исследования из-за сухости в ротовой полости зафиксировано не было (1930 пациентов).

Серьезные побочные реакции, ассоциирующиеся с антихолинергическим воздействием, включают глаукому, запор, непроходимость кишечника, включающую паралитическую непроходимость кишечника и задержку мочи.

Пациенты детского возраста

База данных по безопасности включает 560 пациентов детского возраста (296 пациентов в возрасте 1−11 лет и 264 пациента в возрасте 12−17 лет), которые приняли участие в 5 плацебо-контролируемых клинических испытаниях, в которых периоды лечения варьировались от 12 недель до одного года. Частота, тип и тяжесть нежелательных реакций у пациентов детского возраста подобны таковым у взрослых.

Другие категории пациентов.

Усиление антихолинергического воздействия препарата может развиваться с увеличением возраста пациента.

Срок годности

3 года.

Срок годности после первого применения − 3 месяца.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

Упаковка

По 4 мл в картридже (60 ингаляций); по 1 картриджу в комплекте с 1 ингалятором Респимат в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ или Берингер Ингельхайм Эспана, СА.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм на Рейне, Германия или Прат де ла Риба, 50, 08174 Сант Кугат дел Валлес (Барселона), Испания.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.