

Состав

действующее вещество: тиотропия бромид;

1 капсула содержит тиотропия бромида моногидрата 22,5 мкг, что соответствует тиотропия 18 мкг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат микронизированный, лактоза 200 М.

Лекарственная форма

Порошок для ингаляций, твердые капсулы.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы размером 3, содержащие белый порошок, для применения с устройством ХЕНДИХЕЙЛЕР;

оболочка капсул: согласно соответствующей производственной процедуры, светло-зеленая, непрозрачная, с оттиском черного цвета с символом компании / TI 01.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, ингаляционные средства. Антихолинергические средства. Код АТХ R03B B04.

Фармакодинамика

Механизм действия. Тиотропий является специфическим антихолинергическим агентом длительного действия. Тиотропий имеет подобное родство со всеми подтипами мускариновых рецепторов (от M1 до M5). В дыхательных путях ингибирование M3-рецепторов вызывает расслабление гладкой мускулатуры. В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* бронхопротективный эффект был дозозависимым и длился более 24 часов.

Продолжительность эффекта обусловлена очень медленным высвобождением из М3-рецепторов период полураспада тиотропия значительно больше, чем в ипратропия. Как N-четвертичный антихолинергик, тиотропий является местно (бронхо) селективным при ингаляционном применении, он демонстрирует приемлемый терапевтический диапазон до выявления системных антихолинергических эффектов. Диссоциация с М2-рецепторов является быстрой, чем с М3 в функциональных исследованиях *in vitro*. М3 - более приемлемый (кинетически контролируемый) рецептор подтипа селективности, чем М2. Высокая активность и медленная диссоциация из рецепторов клинически коррелировали со значительной и длительной бронходилатацией у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ).

Фармакодинамические эффекты. Бронходилатация после ингаляции тиотропия, в первую очередь, является местным эффектом на дыхательные пути, который не является системным.

При применении Спиривы один раз в день отмечалось значительное улучшение функции легких (увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких) в течение 30 мин после первой дозы, эффект длился 24 часа. Фармакодинамическое стабильное состояние достигается в течение одной недели. У большинства пациентов бронходилатация возникает на 3-й день.

По результатам ежедневных измерений, Спиривы значительно улучшает утреннюю и вечернюю максимальную скорость выдоха.

Улучшение функции легких сохраняется без признаков толерантности.

Бронходилатация продолжается в течение 24-часового интервала дозирования по сравнению с таковой при применении плацебо. При этом не учитывалось, назначали Спиривы утром или вечером.

Спиривы значительно уменьшает одышку; улучшения состояния сохранялось в течение всего периода лечения.

Спиривы значительно уменьшает количество обострений ХОБЛ и увеличивает время до наступления первого тяжелого обострения.

Спиривы значительно улучшает качество жизни, касается здоровья; улучшения сохранялось на протяжении всего периода лечения.

СПИРИВА значительно сокращает количество госпитализированных пациентов с обострениями ХОБЛ и задерживает время к первой госпитализации.

В двух исследованиях Спиривы значительно улучшила толерантность к физической нагрузке, ограниченного симптомами заболевания, на 19,7% и 28,3%.

В исследовании применения Спиривы по 18 мкг и 54 мкг (трижды по 18 мкг) в течение 12 дней не вызвало удлинение QT-интервала по показателям ЭКГ.

В четырехлетнем исследовании с участием 5993 пациентов Спиривы поддерживала улучшения показателя ОФВ1 в течение всего периода, однако, не меняло общегодовой показатель снижения ОФВ1.

Во время лечения на 16% уменьшался риск летальности. Общая частота летальных случаев составляла 4,79 на 100 пациенто-лет в группе плацебо по сравнению с 4,10 на 100 пациенто-лет в группе тиотропия (соотношение рисков (тиотропий / плацебо) 0,84, 95% CI - 0,73; 0,97). Лечение тиотропия уменьшало риск дыхательной недостаточности на 19% (2,09 по сравнению с 1,68 случаев на 100 пациенто-лет, относительный риск (тиотропий / плацебо) - 0,81, 95% CI - 0,65; 1,00).

Фармакокинетика

Тиотропий является четвертичным аммониевым соединением, умеренно растворим в воде. Тиотропий применяют в виде сухого порошка для ингаляций. Как правило, при ингаляционном применении большая часть дозы высвобождается, оседает в желудочно-кишечном тракте и в меньшем количестве - в легких.

Абсорбция. После ингаляции сухого порошка биодоступность составляет 19,5%, что является признаком высокой биодоступности фракции, которая достигает легких. Биодоступность раствора тиотропия для перорального применения составляет 2-3%. Максимальная концентрация тиотропия в плазме крови достигается через 5-7 мин после ингаляции.

При стабильном состоянии максимальный уровень тиотропия в плазме крови пациентов с ХОБЛ составил 12,9 пг / мл и быстро снижается по многокамерной моделью. Минимальная концентрация тиотропия в плазме крови при стабильном состоянии составляет 1,71 пг / мл. Системное воздействие после ингаляции тиотропия через устройства ХЕНДИХЕЙЛЕР было похоже на воздействие после ингаляции тиотропия через ингалятор РЕСПИМАТ.

Распределение. 72% препарата связывается с белками плазмы крови. Объем распределения составляет 32 л / кг. Локальная концентрация в легких неизвестна, но, исходя из способа применения, допускается высокая концентрация в легких. В исследованиях на животных доказано, что тиотропий не проникает через гематоэнцефалический барьер в значительном объеме.

Метаболизм. Степень биотрансформации мал, поскольку 74% процента неизменной субстанции выводилось с мочой после введения здоровым добровольцам. Тиотропий как эфир неферментативно распадается до спирта N-метилскопина и дитиенилгликолевой кислоты, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Далее по исследованиям *in-vitro* на микросомах печени и гепатоцитах тиотропий (<20% дозы после внутривенного введения) метаболизируется путем зависимого от цитохрома Р450 окисления и последующей глутатионовой конъюгации в различных метаболитов фазы II в. Этот ферментный цепь может подавляться

ингибиторами CYP450 2D6 (и 3A4), хинидином, кетоконазолом и гестоденом. Указанные CYP450 2D6 и 3A4 участвуют в метаболических превращениях, которые отвечают за вывод меньшей части дозы. Тиотропий даже в супратерапевтических концентрациях не ингибирует цитохром P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A на микросомах печени.

Выведение. Эффективный период полураспада тиотропия отмечается в границах между 27 и 45 часами после применения у пациентов с ХОБЛ. Общий клиренс составлял 880 мл / мин после введения молодым здоровым волонтерам. После введения тиотропий главным образом выводится с мочой в неизмененном виде. После ингаляции сухим порошком выделение с мочой составляет 7% (1,3 мкг) от неизмененной количества в течение 24 часов, остаток не абсорбируется кишечником и выводится с калом.

Почечный клиренс тиотропия превышает клиренс креатинина, что указывает на выделение в мочу. После постоянного ежедневного ингаляционного применения у пациентов с ХОБЛ фармакокинетический стабильное состояние достигался через 7 дней без дальнейшей кумуляции.

Линейность / нелинейность. Тиотропий продемонстрировал линейные фармакокинетические свойства в терапевтическом диапазоне независимо от лекарственной формы.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста. Как и для всех других лекарственных средств, которые в основном выводятся с мочой, при применении тиотропия у пациентов пожилого возраста снижается почечный клиренс (365 мл / мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте <65 лет по сравнению с 271 мл / мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте ≥ 65 лет). Это не приведет к соответствующему увеличению значений AUC₀₋₆, ss или C_{max}, ss.

Фармакокинетика у пациентов с нарушениями функции почек. Ингаляционное применение тиотропия 1 раз в сутки у пациентов с ХОБЛ в равновесном состоянии с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл / мин) привело к незначительному росту значений AUC₀₋₆, ss (на 1,8-30%) и

получения похожих показателей C_{max} по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл / мин).

У пациентов с ХОБЛ со средним или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 50 мл / мин) введение тиотропия приводит к увеличению вдвое общей экспозиции (показатель AUC_{0-4год} выше на 82%, показатель C_{max} выше на 52%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, что подтверждается данными о концентрации в плазме крови после ингаляции сухого порошка.

Фармакокинетика у пациентов с нарушениями функции печени. Печеночная недостаточность не имеет существенного влияния на фармакокинетику тиотропия. Тиотропий основным выделяется путем почечной элиминации (до 74% у молодых здоровых добровольцев) и путем простого неферментативного расщепления эфира к продуктам, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Пациенты с ХОБЛ японской нации.

Во время перекрестного сравнения средняя максимальная концентрация тиотропия в плазме крови через 10 минут после введения в состоянии равновесия была на 20 - 70% выше у японцев по сравнению с европейцами после ингаляций тиотропия, но признаков повышенной летальности или риска осложнений со стороны сердца у японских пациентов по сравнению с европейцами не было. Что касается других рас или этнических групп существует недостаточно фармакокинетических данных.

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

Показания

Поддерживающая бронхолитическое терапия для облегчения симптомов при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОБЛ).

Противопоказания

Порошок для ингаляций Спирива противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к тиотропию бромида, атропину или его производным (к ипратропию или окситропию) или к другим компонентам препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Несмотря на то, что формальные исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились, тиотропия бромид применяли совместно с другими препаратами (симпатомиметики бронходилататоры, метилксантины, пероральные и ингаляционные стероиды, применяемых в лечении ХОБЛ) без клинических доказательств взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Не было установлено, что использование агонистов бета-адренорецепторов длительного действия или ингаляционных кортикостероидов меняет экспозицию тиотропия.

Однако назначение Спиривы в сочетании с антихолинэргическими лекарственными средствами не исследовалось и, следовательно, не рекомендуется для применения.

Особенности применения

Спирива является бронходилататором, который назначают 1 раз в сутки для поддерживающей терапии и не предназначен для первоначального лечения острых приступов бронхоспазма.

После применения Спиривы возможные реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Как и другие антихолинэргические препараты, Спириву следует применять с осторожностью пациентам с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря (см. Раздел «Побочные реакции»).

Ингаляционные препараты могут вызывать индуцированный ингаляцией бронхоспазм.

Препарат следует использовать с осторожностью таким пациентам: тем, кто недавно перенес инфаркт миокарда (<6 месяцев); лицам с любой неустойчивой или опасной для жизни аритмией или аритмией, которая требовала вмешательства или изменения терапии в прошлом году; госпитализированным с сердечной недостаточностью (NYHA класса III или IV) в течение последнего года. Эти пациенты были исключены из клинических испытаний. При таких состояниях антихолинергическим эффект может им навредить.

Поскольку концентрация в плазме крови тиотропия бромиды возрастает у пациентов с почечной недостаточностью умеренной до тяжелой (клиренс креатинина ≤ 50 мл / мин), Спиривы следует применять только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Данные касательно длительного применения Спиривы пациентам с почечной недостаточностью отсутствуют (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты должны избегать попадания порошка в глаза. Это может привести к ухудшению закрытоугольной глаукомы, боли или дискомфорта в глазах, временной нечеткости зрения, ощущение появления ореола или цветных пятен перед глазами в сочетании с покраснением глаза в виде гиперемии конъюнктивы или роговицы.

При появлении перечисленных симптомов в любом сочетании следует, пациенты должны прекратить использование тиотропия бромиды и не теряя времени обратиться за специализированной медицинской помощью.

Сухость во рту, которая наблюдается при антихолинергической терапии, может в перспективе быть связана с кариесом.

Спириву не следует использовать более одного раза в день.

Препарат содержит 5,5 мг лактозы моногидрата в одной капсуле.

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

Исследование влияния на способность управлять автомобилем или другими механизмами не проводилось. Появление головокружения, головной боли или нечеткости зрения может повлиять на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Данные по применению тиотропия беременным женщинам очень ограничены. Доклинические исследования не выявили прямого или косвенного вредного воздействия, ассоциированного с репродуктивной токсичностью, при клинически значимых дозах. В качестве меры пресечения, следует избегать применения Спиривы в течение беременности.

Кормление грудью. Неизвестно, тиотропия бромид проникает ли в грудное молоко. Несмотря на результаты исследований, проведенных на грызунах, которые показали выделения тиотропия бромида в грудное молоко только у малого количества, применение препарата в период кормления грудью не рекомендуется.

Тиотропия бромид является соединением длительного действия. Решение о том, продолжать ли / прекращать кормление грудью или продолжать / прекращать применение Спиривы, следует принимать с учетом оценки преимущества грудного вскармливания для ребенка и пользы от терапии для женщины.

Фертильность. Не имеет доступных клинических данных о влиянии тиотропия на фертильность. Результаты доклинического изучения тиотропия не показали наличия какого-либо отрицательного влияния на фертильность.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство предназначено только для применения ингаляционно.

Рекомендуемая доза Спиривы - это ингаляция содержимого одной капсулы 1 раз в сутки с помощью ингаляционного устройства ХЕНДИХЕЙЛЕР. Ингаляцию следует делать в одно и то же время суток.

Рекомендованную дозу следует не превышать.

Капсулы предназначены для перорального применения, капсулы Спиривы нельзя глотать.

Препарат следует применять только с помощью ингаляционного устройства ХЕНДИХЕЙЛЕР.

Особые группы

Пациентам пожилого возраста применять Спириву только в рекомендованной врачом дозировке.

Пациентам с почечной недостаточностью следует применять Спириву согласно рекомендованной врачом дозой. Информация о применении Спиривы пациентам с почечной недостаточностью умеренной до тяжелой (клиренс креатинина ≤ 50 мл / мин) приведена в разделах «Особенности применения» и «Фармакокинетика».

Пациентам с печеночной недостаточностью можно применять Спириву согласно рекомендованной врачом дозе (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Инструкция по применению.

Для обеспечения надлежащего применения препарата необходимо проинформировать пациента как использовать ингалятор.

При применении препарата Спиривы следует придерживаться рекомендаций врача.

Ингаляционное устройство ХЕНДИХЕЙЛЕР было разработано специально для капсул Спиривы. Его не следует использовать с другими лекарственными средствами.

Ингаляционное устройство ХЕНДИХЕЙЛЕР можно применять в течение одного года, при условии использования его по назначению.

1. Чтобы открыть пылезащитный колпачок, следует нажать на кнопку для распыления до упора и отпустить.
2. Открыть пылезащитный колпачок, подняв его вверх. Затем открыть мундштук, подняв его вверх.
3. Удалить капсулу Спиривы из блистера (непосредственно перед применением) и разместить ее на платформе с центральной камерой, как показано на рисунке. Неважно, какой стороной поместить капсулу в камеру.
4. Закрыть мундштук плотно до щелчка, оставить пылезащитный колпачок открытым.
5. Держать ХЕНДИХЕЙЛЕР мундштуком вверх и нажать кнопку для распыления до упора один раз и отпустить.

Это делает отверстия в оболочке капсулы и позволяет препарата освободиться при вдыхании.

6. Полностью выдохнуть.

Важно: не выдыхать в мундштук в любом случае.

7. Поднять устройство ХЕНДИХЕЙЛЕР в рот и охватить плотно губами мундштук. Держать голову прямо, вдохнуть медленно и глубоко, но таким образом, чтобы услышать или почувствовать вибрацию капсулы. Вдыхать пока легкие не наполнятся; потом как можно дольше задержать дыхание и в то же самое время вынуть мундштук изо рта. Восстановить дыхание.

8. Открыть мундштук снова. Извлечь использованную капсулу и выбросить.

Закрыть мундштук и пылезащитный колпачок для хранения устройства ХЕНДИХЕЙЛЕР.

Очистка устройства ХЕНДИХЕЙЛЕР

Чистить устройство ХЕНДИХЕЙЛЕР нужно один раз в месяц.

Открыть пылезащитный колпачок и мундштук. Затем открыть основу, поднимая кнопку для распыления. Промыть весь ингалятор теплой водой для удаления порошка. Тщательно высушить устройство ХЕНДИХЕЙЛЕР, промокая остаток воды бумажной салфеткой и просушивая на воздухе, оставить при этом пылезащитный колпачок, мундштук и основу открытыми. Просушки на воздухе занимают 24 часа, следовательно, очищение нужно начинать сразу после использования, чтобы устройство было готово к следующему применению.

При необходимости мундштук можно очистить снаружи с помощью влажной, но не мокрой ткани.

Раскрытие блистера

А. Отделить полосы блистера, разорвав вдоль перфорации.

В. Раскрыть (непосредственно перед использованием) до надписи «СТОП».

Если случайно была открыта еще одна капсула, то ее следует выбросить.

С. Вынуть капсулу.

Капсулы Спирива содержат небольшое количество порошка, таким образом, капсула наполнена лишь частично.

Дети

Препарат не предназначен для применения у детей.

Передозировка

Высокие дозы Спиривы могут повлечь антихолинергические симптомы.

Однако системные антихолинергические побочные эффекты отсутствовали у здоровых добровольцев после разовой дозы до 340 мкг тиотропия бромид.

Острая интоксикация при пероральном применении капсул тиотропия маловероятна из-за низкой пероральной биодоступности.

Побочные реакции

Многие из перечисленных побочных эффектов можно отнести к антихолинергическим свойствам Спиривы.

Побочные реакции на препарат были определены по данным, полученные из клинических испытаний и спонтанных сообщений в течение послерегистрационного периода. База данных клинических исследований включает 9647 пациентов, получавших тиотропий в 28 плацебо-контролируемых клинических испытаниях в период лечения от 4 недель до 4 лет.

Частота возникновения побочных реакций в соответствии с MedDRA:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, $<1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$)

единичные ($\geq 1/10000$, $<1/1000$);

редкие ($<1/10000$);

неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Со стороны обмена веществ:

неизвестно - обезвоживание.

Со стороны нервной системы:

нечасто - головокружение, головная боль, нарушение вкусовых ощущений;

единичные - бессонница.

Со стороны органов зрения:

нечасто - нечеткость зрения;

единичные - глаукома, повышение внутриглазного давления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

нечасто - фибрилляция предсердий

единичные - суправентрикулярная тахикардия, тахикардия, сердцебиение.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто - кашель, дисфония, фарингит;

единичные - бронхоспазм, носовые кровотечения, ларингит, синусит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто - сухость во рту;

нечасто - запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кандидоз ротовой полости и глотки

единичные - непроходимость кишечника, включая паралитическое непроходимость кишечника; дисфагия, гингивит, глоссит, стоматит, тошнота

неизвестно - кариес зубов.

Со стороны иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки:

нечасто - сыпь;

единичные - ангионевротический отек, гиперчувствительность (включая аллергические реакции немедленного типа), зуд, крапивница;

неизвестно - сухость кожи, инфекции кожи и образования язв, анафилактические реакции.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:

неизвестно - отек суставов.

Со стороны мочевыделительной системы:

нечасто - задержка мочи, дизурия

единичные - инфекция мочевыводящих путей.

Описание отдельных побочных реакций

В контролируемых клинических исследованиях обычно наблюдалась такая антихолинергическая побочная реакция, как сухость во рту, что отмечалась примерно у 4% пациентов.

В 28 клинических испытаниях сухость во рту привела к прекращению приема препарата в 18 из 9647 пациентов (0,2%).

Среди серьезных побочных эффектов глаукома, запор, непроходимость кишечника, включая паралитическую непроходимость кишечника и задержку мочи.

Другие особые группы пациентов

Количество антихолинергических эффектов может увеличиться с возрастом.

Срок годности

2 года.

После первого вскрытия полосы блистера использовать в течение 9 дней.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С. Защищать от прямых солнечных лучей, тепла и мороза. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 капсул с порошком для ингаляций в блистере, по 3 блистера в комплекте с устройством ХЕНДИХЕЙЛЕР в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия/ Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

ул. Марш. Дж. Пилсудского 5, 95-200 Пабьянице, Польша.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).