

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Спірива[®] Респімат[®]
(Spiriva[®] Respimat[®])

Склад:

діюча речовина: тіотропію броміду моногідрат, що відповідає тіотропію;

1 інгаляція містить тіотропію броміду моногідрату 3,124 мкг, що відповідає 2,5 мкг тіотропію;

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, динатрію едетат, вода очищена, кислота хлористоводнева розведена.

Лікарська форма. Розчин для інгаляції.

Основні фізико-хімічні властивості: картриджі об'ємом до 4,5 мл, що заповнені рідиною, затиснуті в алюмінієві циліндри для РЕСПІМАТ, з вдавленою захисною прокладкою.

Фармакотерапевтична група. Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Антихолінергічні засоби. Тіотропію бромід.
Код АТХ R03B B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Тіотропію бромід є специфічним антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії. Тіотропій має подібну спорідненість з підтипами рецепторів від M₁ до M₅. У дихальних шляхах тіотропію бромід конкурентно та оборотно зв'язується з M₃-рецепторами бронхіальної гладкої мускулатури, протидіючи холінергічному (бронхоспастичному) впливу ацетилхоліну, що призводить до розслаблення бронхіальних гладких м'язів. Ефект був дозозалежним та тривав більше 24 годин. Оскільки тіотропій є бронхоселективним N-четвертинним антихолінергіком, при інгаляційному застосуванні він демонструє прийнятний терапевтичний діапазон до появи системних антихолінергічних ефектів.

Фармакодинамічні ефекти

Дисоціація тіотропію броміду, особливо із M₄-рецепторів, є повільною. При цьому період напівжиття значно довший ніж у іпратропію. Дисоціація із M₂-рецепторів є швидшою, ніж із M₃, що у функціональних дослідженнях *in vitro* виявило більшу селективність (кінетично контрольовану) до субтипу рецептора M₄, ніж M₂. Було виявлено, що висока потужність та повільна дисоціація рецепторів клінічно корелювали зі значною та тривалою бронходилатацією у пацієнтів із ХОЗЛ та астмою.

Бронходилатація після інгаляції тіотропію, в першу чергу, є місцевим ефектом (у дихальних шляхах) і не системним.

Клінічна ефективність та безпека для пацієнтів з ХОЗЛ

Програма клінічної розробки фази III включала два однорічні, два 12-тижневі та два 4-тижневі рандомізовані подвійні сліпі дослідження за участю 2901 пацієнта з ХОЗЛ (1038 пацієнтів отримували по 5 мкг тіотропію). Однорічна програма включала два плацебо-контрольовані випробування. Два 12-тижневі випробування передбачали контроль як активним препаратом (іпратропій), так і плацебо. Всі шість досліджень передбачали вимірювання легеневої функції. Крім того, два однорічні дослідження включали визначення частоти задишки, оцінку якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, та оцінку впливу на частоту загострень.

Плацебо-контрольовані дослідження. Легенева функція

Тіотропію розчин для інгаляції, який вводили 1 раз на добу, забезпечив суттєве покращення легеневої функції (об'єм форсованого видиху за одну секунду та форсована життєва ємність легень) упродовж 30 хвилин після першої дози порівняно з плацебо (середнє покращення ОФВ₁ через 30 хвилин: 0,113 літра;

95% довірчий інтервал (ДІ): від 0,102 до 0,125 літра, $p < 0,0001$). Покращення легеневої функції зберігалось упродовж 24 годин у стабільному стані порівняно з плацебо (середнє покращення ОФВ₂: 0,122 літри; 95% ДІ: від 0,106 до 0,138 літра, $p < 0,0001$).
Фармакодинамічно стабільний стан був досягнутий через один тиждень.

СПРИВА РЕСПІМАТ суттєво покращила показник ранкової та вечірньої максимальної об'ємної швидкості видиху відповідно до щоденних вимірювань пацієнтом порівняно з плацебо (середнє покращення максимальної об'ємної швидкості видиху: середнє покращення вранці на 22 л/хв; 95% ДІ: від 18 до 55 л/хв, $p < 0,0001$; ввечері на 26 л/хв; 95% ДІ: від 23 до 30 л/хв, $p < 0,0001$). Застосування препарату СПРИВА РЕСПІМАТ призвело до зниження частоти застосування бронходилататорів для невідкладної допомоги порівняно з плацебо (середнє зниження частоти застосування препаратів для невідкладної допомоги на 0,66 випадку на добу, 95% ДІ: від 0,51 до 0,81 випадку на добу, $p < 0,0001$).

Бронходилатуючий ефект препарату СПРИВИ РЕСПІМАТ зберігався упродовж усього однорічного періоду застосування без ознак непереносимості.

Задишка, якість життя пов'язана зі здоров'ям, загострення ХОЗЛ в довгострокових 1 річних дослідженнях.

Задишка. СПРИВА РЕСПІМАТ суттєво знизила частоту виникнення задишки (за оцінкою на основі індексу транзиторної задишки) порівняно з плацебо (середнє покращення на 1,05 бала; 95% ДІ: від 0,73 до 1,38 бала, $p < 0,0001$). Покращення тривало упродовж усього періоду лікування.

Якість життя, пов'язана зі здоров'ям Покращення середньої загальної оцінки пацієнтами якості життя (вимірюної на основі анкети Госпіталю Святого Георгія для оцінки дихальної функції) при прийомі препарату СПРИВИ РЕСПІМАТ порівняно з плацебо за результатами двох однорічних досліджень на 3,5 бала (95% ДІ: від 2,1 до 4,9, $p < 0,0001$). Зниження на 4 бали вважається клінічно значимим.

Загострення ХОЗЛ

Результати трьох однорічних рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробувань лікування препаратом СПРИВОЮ РЕСПІМАТ продемонстрували суттєве зниження ризику загострення ХОЗЛ порівняно з плацебо. Загострення ХОЗЛ визначали як комплекс щонайменше двох явищ/симптомів в органах дихання тривалістю три дні чи більше, для яких потрібна зміна лікування (призначення антибіотиків та/або системних кортикостероїдів та/або суттєва зміна призначених лікарських засобів для лікування органів дихання). Лікування препаратом СПРИВА РЕСПІМАТ призвело до зниження ризику госпіталізації через загострення ХОЗЛ (значне зниження ризику в великомасштабному дослідженні серед пацієнтів із загостренням).

Результати сукупного аналізу результатів двох випробувань фази III та окремого аналізу додаткового дослідження серед пацієнтів із загостренням подані в таблиці 1. Всі лікарські засоби для органів дихання, за винятком антихолінергічних засобів та β -агоністів тривалої дії, допускалися як супутня терапія, тобто β -агоністи швидкої дії, інгаляційні кортикостероїди та ксантини. У дослідженні впливу на загострення у пацієнтів із загостренням також допускався прийом β -агоністів тривалої дії.

Таблиця 1

Статистичний аналіз випадків загострення ХОЗЛ та випадків госпіталізації через загострення ХОЗЛ серед пацієнтів з ХОЗЛ від помірного до дуже важкого ступеня

Дослідження (N _{СПРИВА} , N _{плацебо})	Кінцева точка	СПРИВА Респімат	Плацебо	% зниження ризику (95% ДІ) ^a	p-значення
1-річні дослідження фази III, сукупний аналіз ^d	Кількість днів до першого загострення ХОЗЛ	160 ^a	86 ^a	29 (від 16 до 40) ^b	<0,0001 ^b

Дослідження (N _{Спірива} , N плацебо)	Кінцева точка	Спірива Респімат	Плацебо	% зниження ризиків (95% ДІ) ^a	p-значення
(670, 653)	Середня частота випадків загострення за один пацієнто-рік	0,78 ^c	1,00 ^c	22 (від 8 до 33) ^c	0,002 ^c
	Час до першої госпіталізації через загострення ХОЗЛ			25 (від -16 до 51) ^b	0,20 ^b
	Середня частота випадків госпіталізації через загострення за один пацієнто-рік	0,09 ^c	0,11 ^c	20 (від -4 до 38) ^c	0,096 ^c
1-річне дослідження фази III ^b серед пацієнтів з загостренням (1939, 1953)	Днів до першого загострення ХОЗЛ	169 ^a	119 ^a	31 (від 23 до 37) ^b	<0,0001 ^b
	Середня частота випадків загострення за один пацієнто-рік	0,69 ^c	0,87 ^c	21 (від 13 до 28) ^c	<0,0001 ^c
	Час до першої госпіталізації через загострення ХОЗЛ			27 (від 10 до 41) ^b	0,003 ^b
	Середня частота випадків госпіталізації через загострення за один пацієнто-рік	0,12 ^c	0,15 ^c	19 (від 7 до 30) ^c	0,004 ^c

^a Час до першої події: кількість днів лікування до того моменту, як у 25% пацієнтів виникло ~~на~~ ^{найменше} одне загострення ХОЗЛ/випадок госпіталізації через загострення ХОЗЛ ~~в дослідженні А~~ у 25% пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось загострення до дня 112, тоді як у 25% пацієнтів, які отримували препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ, відмічалось загострення до дня 173 ($p=0,09$); в дослідженні В у 25% пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось загострення до дня 74, тоді як у 25% пацієнтів, які отримували СПІРИВУ РЕСПІМАТ, відмічалось загострення до дня 149 ($p<0,0001$).

^b Співвідношення ризиків оцінювали на основі моделі пропорційних ризиків Кокса. Процентне співвідношення зниження ризику становить 100 (1 - співвідношення ризиків).

^c Пуасонівська регресія. Зниження ризику становить 100 (1 - відносний ризик).

^d Об'єднання результатів було зазначено при розробці дизайну досліджень. Кінцеві точки оцінки загострення значно покращилися в окремих аналізах результатів двох однорічних досліджень.

Клінічна ефективність та безпека в пацієнтів з астмою

Клінічна програма фази III серед пацієнтів з персистою астмою включала два 1-річні рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження за участю 907 пацієнтів з астмою (453 пацієнти, які отримували препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ), яким застосовували комбіноване лікування інгалаційним кортикостероїдом (ІКС) (≥ 800 мкг будесоніду/доба або еквівалент) та β -агоністами тривалої дії.

Дослідження включали вимірювання легеневої функції та оцінку тяжких загострень як первинних кінцевих точок.

Дослідження PrimoTinA за участю пацієнтів з астмою

У двох однорічних дослідженнях у пацієнтів, в яких відмічалися симптоми при отриманні підтримуючого лікування, що включало принаймні ІКС (≥ 800 мкг будесоніду/добу або еквівалент) в комбінації з β -агоністами тривалої дії, СПІРИВА РЕСПІМАТ демонструвала клінічно значиме покращення легеневої функції порівняно з плацебо при застосуванні в комбінації з основним лікуванням.

На 24 тижні середнє покращення показників пікового та мінімального ОФВ₁ складало 0,110 літра (95% ДІ: від 0,063 до 0,158 літра, $p<0,0001$) та 0,093 літра (95% ДІ: від 0,050 до 0,137 літра, $p<0,0001$) відповідно. Покращення функції легень порівняно з плацебо зберігалось упродовж 24 годин.

В дослідженнях PrimoTinA у хворих з астмою лікування пацієнтів (N=453) комбінацією ІКС з β -агоністами тривалої дії й тіотропієм знизило ризик розвитку тяжких загострень астми на 21% порівняно з лікуванням пацієнтів (N=454) комбінацією ІКС з β -агоністами тривалої дії та плацебо. Зниження ризику з точки зору середньої частоти тяжких загострень астми за один пацієнто-рік складало 20%.

Ці результати підтверджувалися зниженням ризику погіршення астми на 31% та зниженням ризику на 24% з точки зору середньої частоти погіршення астми за один пацієнто-рік (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Загострення в пацієнтів, в яких відмічаються симптоми та які отримували ІКС (≥ 800 мкг будесоніду/добу або еквівалент) в комбінації з β -агоністами тривалої дії (дослідження PrimoTinA за участю хворих на астму)

Дослідження	Кінцева точка	Спірива Респімат, в комбінації з щонайменше ІКС ^a / β -агоністом тривалої дії (N=453)	Плацебо в комбінації з щонайменше ІКС ^a / β -агоністом тривалої дії (N=454)	% зниження ризику (95% ДІ)	p-значення
Два однорічних дослідження фази III, сукупний аналіз	Кількість днів до першого серйозного загострення астми	282 ^c	226 ^c	21 ^b (0, 38)	0,0343
	Середня кількість випадків тяжких загострень астми за один пацієнто-рік	0,530	0,663	20 ^d (0, 36)	0,0458
	Кількість днів до першого погіршення астми	315 ^c	181 ^c	31 ^b (18, 42)	<0,0001
	Середня кількість випадків погіршення астми за один пацієнто-рік	2,145	2,835	24 ^d (9, 37)	0,0031

^a ≥ 800 мкг будесоніду/добу або еквівалент.

^b Співвідношення ризиків, довірчий інтервал та р-значення, отримані на основі моделі пропорційних ризиків Кокса, при врахуванні лише лікування як ефекту. Процентне співвідношення зниження ризику становить 100 (1 - співвідношення ризиків).

^c Час до першої події: кількість днів до лікування до того моменту, як у 25%/50% пацієнтів виникло принаймні одне серйозне загострення астми/погіршення астми.

^d Відносний ризик було встановлено на основі паусонівської регресії з використанням логарифмічної експозиції (в роках) як корекції. Процентне зниження ризику становить 100 (1 - відносний ризик).

Пацієнти дитячого віку

Ефективність та безпека препарату СПРИВА РЕСПІМАТ для дітей не встановлювалися.

Фармакокінетика.

Тіотропію бромід є нехіральною четвертинною амонієвою сполукою, що помірно розчиняється у воді. Тіотропію бромід доступний у вигляді розчину для інгаляцій, що застосовується за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ. Приблизно 40 % дози, що інгалюється, накопичується в легенях, а та частина дози, що залишилась, осідає в шлунково-кишковому тракті. Деякі фармакокінетичні дані, описані нижче, були отримані за допомогою вищих доз, ніж рекомендовано для терапії.

Абсорбція. Дані сечовиділення після інгаляції розчину здоровим добровольцям дають можливість припустити, що приблизно 33 % інгальованої дози потрапляє в системний кровотік. Не очікується впливу їжі на абсорбцію цієї четвертинної амонієвої сполуки. Абсолютна біодоступність розчину тіотропію для перорального застосування становить 2-3 %. Максимальні концентрації тіотропію в плазмі спостерігалися через 5-7 хвилин після інгаляції. При стабільному стані максимальний рівень тіотропію в плазмі у пацієнтів з ХОЗЛ становив 10,5 та швидко знизився багатостадійним чином. Стабільний стан через концентрацію в плазмі становив 1,60 пг/мл. Стабільний стан максимальної концентрації тіотропію в плазмі 5,15 пг/мл встановлювався через 5 хвилин після інгаляційного введення тіотропію за допомогою пристрою ХендіХейлера.

Системна дія тіотропію після інгаляційного введення останнього за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ була подібна системній дії тіотропію після інгаляційного введення за допомогою пристрою ХендіХейлера.

Розподіл. Препарат на 72 % зв'язується з білками плазми, об'єм розподілу становить 32 л/кг. Локальна концентрація в легенях невідома, але, виходячи зі способу застосування, припускається висока концентрація в легенях.

Біотрансформація. Ступінь біотрансформації малий. Це видно з виділення з сечею 74 % незміненої субстанції після внутрішньовенного введення здоровим молодим добровольцям. Ефір тіотропію броміду неферментативно розпадається до спирту (N-метилскопіну) і кислоти (дитієнілгліколевої кислоти), які не зв'язуються з мускариновими рецепторами.

Елімінація. Величина ефективного періоду напіврозпаду тіотропію знаходиться в межах 27-45 год після інгаляції у здорових добровольців та пацієнтів з ХОЗЛ. Величина ефективного періоду напіврозпаду тіотропію становила 34 год після інгаляції у пацієнтів з астмою. Після внутрішньовенного введення здоровим молодим добровольцям загальний кліренс був 880 мл/хв. Тіотропій, введений внутрішньовенно, виділяється переважно з сечею (74 %). Після інгаляції розчином у пацієнтів із ХОЗЛ до встановлення стану рівноваги виділення із сечею становить 18,6 % дози (0,93 мкг), залишок не абсорбується кишечником і виводиться з калом.

Після інгаляції розчином у здорових добровольців виділення із сечею становить 20,1- 29,4 % дози, залишок не абсорбується кишечником і виводиться з калом.

У пацієнтів із астмою 11,9 % (0,595 мкг) дози виводиться в незміненому стані із сечею протягом більше 24 год після дозування у стані рівноваги.

Нирковий кліренс тіотропію перевищує кліренс креатиніну, що вказує на виділення в сечу.

Після довготривалого застосування інгаляції один раз на день у пацієнтів із ХОЗЛ фармакокінетичний стан рівноваги досягався на 7 день без подальшої кумуляції.

Лінійність/нелінійність. Тіотропій демонструє лінійні фармакокінетичні властивості в терапевтичному діапазоні незалежно від фармацевтичної форми.

Пацієнти літнього віку. Як і для всіх інших лікарських засобів, які здебільшого виводяться нирками, застосування тіотропію у пацієнтів літнього віку пов'язане зі зниженням його ниркового кліренсу (347 мл/хв у пацієнтів із ХОЗЛ < 65 років порівняно з 275 мл/хв у пацієнтів із ХОЗЛ > 65 років). Це не призводило до відповідного збільшення величин $AUC_{0-4\text{год}}$ або $C_{\text{max,ss}}$.

У пацієнтів із астмою не було визначено відмінностей впливу тіотропію залежно від віку пацієнта.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Після введення тіотропію (один раз на день шляхом інгаляцій) у пацієнтів із ХОЗЛ до отримання стану рівноваги незначна ниркова недостатність (кліренс креатиніну 50 - 80 мл/хв) обумовила певне підвищення показника $AUC_{0-6,ss}$ (на 1,8 - 30%) і подібні показники $C_{\text{max,ss}}$ порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну >80 мл/хв).

У пацієнтів із ХОЗЛ з порушеннями функції нирок від помірних до тяжких (кліренс креатиніну < 50 мл/хв) внутрішньовенне введення разової дози тіотропію призвело до подвоєння загального впливу ($AUC_{0-4\text{год}}$ вищий на 82% і C_{max} вищий на 52%) порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ і нормальною функцією нирок, що підтверджувалось концентрацією в плазмі крові після інгаляцій сухого порошку. У пацієнтів із астмою зі слабким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) тіотропій у вигляді інгаляцій не призводив до відповідного збільшення експозиції порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з порушеннями функції печінки. Печінкова недостатність не має суттєвого впливу на фармакокінетику тіотропію. Тіотропій здебільшого виділяється шляхом ниркової елімінації (до 74 % у молодих здорових добровольців) та шляхом простого неферментативного розщеплення ефіру до фармакологічно неактивних продуктів.

Пацієнти з ХОЗЛ Японської нації: Під час перехресного порівняння середні максимальні концентрації тіотропію в плазмі крові через 10 хв. після введення дози у стані рівноваги були на 20% - 70% вищими у японських пацієнтів порівняно з європейцями після інгаляцій тіотропію, але ознак підвищеної смертності або ризику ускладнень серцевих станів у японських пацієнтів порівняно з європейцями не було. Щодо інших рас або етнічних груп існує недостатньо фармакокінетичних даних.

Взаємозв'язок фармакокінетика/фармакодинаміка Немає прямого взаємозв'язку між фармакокінетикою та фармакодинамікою.

Клінічні характеристики.

Показання.

ХОЗЛ

Підтримуюча бронхолітична терапія для полегшення симптомів у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Астма

Додаткова підтримуюча бронхолітична терапія хворих на астму, які на даний час проходять підтримуючу терапію комбінацією інгаляційних кортикостероїдів (≥ 800 мкг будесоніду/добу або еквівалент) та β_2 -агоністів тривалої дії і які мали один чи більше тяжких загострень хвороби протягом попереднього року.

Протипоказання.

Гіперчутливість до тіотропію броміду, атропіну або його похідних, наприклад до іпратропію або окситропію, або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Незважаючи на те, що спеціальні дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися, тіотропію бромід застосовували сумісно з іншими препаратами, що застосовуються в лікуванні ХОЗЛ та астмою, включаючи симпатоміметичні бронходилататори, метилксантини, пероральні й інгаляційні стероїди, антигістамінні препарати, муколітики, модифікатори лейкотрієнів, кромони, антиімуноглобулін Е, без клінічних даних про побічні реакції.

Застосування агоністів бета-адренорецепторів тривалої дії та інгаляційних кортикостероїдів не виявило впливу на тіотропій.

Супутнє застосування тіотропію броміду з іншими антихолінергічними препаратами не досліджувалося і тому не рекомендується.

Особливості застосування.

Тіотропію бромід є бронходилататором, який призначають один раз на добу для підтримуючої терапії. Препарат не призначений для початкового лікування гострих нападів бронхоспазму, тобто для невідкладної допомоги. У разі гострого нападу необхідно застосовувати швидко діючі бета₂-агоністи. Препарат СПРИВА РЕСПІМАТ не можна застосовувати як монотерапію (першої лінії) для лікування астми. Хворі на астму повинні продовжувати приймати протизапальні лікарські засоби, наприклад інгаляційні кортикостероїди, не змінюючи дозу після введення препарату СПРИВА РЕСПІМАТ, навіть у разі можливого полегшення симптомів.

Можуть виникати реакції гіперчутливості негайного типу після застосування розчину для інгаляцій тіотропію броміду.

З огляду на його антихолінергічну активність тіотропію бромід слід застосовувати з обережністю пацієнтам із закритокутовою глаукомою, гіперплазією передміхурової залози або обструкцією шийки сечового міхура. Застосування інгаляційних лікарських засобів може викликати бронхоспазм, спричинений їх застосуванням.

Тіотропій слід з обережністю застосовувати пацієнтам з недавно перенесеним інфарктом міокарда (< 6 місяців), будь-якою нестійкою або небезпечною для життя серцевою аритмією або ж серцевою аритмією, що вимагала втручання або зміни лікарської терапії протягом останнього року; госпіталізацією через серцеву недостатність (клас NYHA III або IV) протягом останнього року. Ці пацієнти були виключені з клінічних випробувань. Ці стани можуть зазнавати впливу антихолінергічного механізму дії.

Оскільки концентрація в плазмі крові підвищується зі зниженням ниркової функції у пацієнтів з нирковою недостатністю від помірного до важкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв) тіотропію бромід можна застосовувати лише у разі, коли очікувана користь переважає потенційний ризик. Немає тривалого досвіду застосування пацієнтам з тяжким ступенем ниркової недостатності.

Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо неприпустимості потрапляння аерозолю в очі, оскільки це може призвести до преципітації або погіршення закритокутової глаукоми, болю або дискомфорту в очах, тимчасової нечіткості зору, відчуття появи ореолу або кольорових плям перед очима в комбінації з почервонінням ока у вигляді гіперемії кон'юнктиви та набряку рогівки. При появі зазначених симптомів у будь-якій комбінації слід припинити застосування тіотропію броміду та звернутися за спеціалізованою медичною допомогою.

Сухість слизової оболонки ротової порожнини, що спостерігається при антихолінергічній терапії, може довготривало бути пов'язана із зубним карієсом.

Тіотропію бромід не слід застосовувати частіше одного разу на добу (див. розділ «Передозування»).

СПРИВА РЕСПІМАТ не рекомендується при муковісцидозі. У разі застосування препарату пацієнтам із муковісцидозом СПРИВА РЕСПІМАТ може погіршити ознаки та симптоми захворювання (наприклад серйозні небажані явища, загострення легеневих захворювань, інфекції дихальних шляхів).

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Існує дуже мало даних щодо застосування тіотропію вагітними жінками. Дослідження на тваринах засвідчують відсутність прямого чи непрямого негативного впливу з точки зору репродуктивної токсичності при застосуванні препарату у клінічно значимих дозах.

Як застережний захід бажано уникати застосування препарату СПРИВА РЕСПІМАТ під час вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється тіотропію бромід з грудним молоком. Тіотропію бромід є сполукою тривалої дії. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або щодо продовження/припинення терапії препаратом СПРИВА РЕСПІМАТ слід приймати беручи до уваги переваги годування груддю для дитини та переваги терапії препаратом для матері.

Фертильність

Клінічні дані про вплив тіотропію на фертильність відсутні. Доклінічне дослідження тіотропію показало відсутність будь-якого негативного впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо здатності впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилось.

Запаморочення або затуманення зору може впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Якщо під час лікування препаратом спостерігається запаморочення або затуманення зору, слід утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Спосіб застосування

Лікарський засіб призначений тільки для інгаляційного застосування. Картридж можна використовувати тільки з інгаляційним пристроєм РЕСПІМАТ.

Два вдихи за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ містять одну дозу.

Рекомендована доза для дорослих становить 5 мкг тіотропію у вигляді двох інгаляцій за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ один раз на добу в один і той же час доби.

Не слід перевищувати рекомендовану дозу.

При лікуванні астми користь від препарату повною мірою проявляється після кількох доз лікарського засобу.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку можуть застосовувати препарат СПРИВА РЕСПІМАТ у рекомендованих дозах.

Пацієнти з нирковою недостатністю можуть застосовувати препарат СПРИВА РЕСПІМАТ у рекомендованих дозах. Щодо застосування пацієнтам з нирковою недостатністю від помірного до важкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 50 мл/хв) див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості».

Пацієнти з печінковою недостатністю можуть застосовувати препарат згідно у рекомендованих дозах (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Діти

ХОЗЛ

Досвіду застосування препарату СПРИВА РЕСПІМАТ дітям (віком до 18 років) не має.

Астма

Ефективність та безпека препарату СПРИВА РЕСПІМАТ для дітей не встановлена.

Спосіб застосування

Для забезпечення належного застосування лікарського засобу лікар або інший спеціаліст охорони здоров'я повинен продемонструвати пацієнту, як застосовувати інгалятор.

Інструкція для пацієнта щодо застосування та догляду за інгалятором

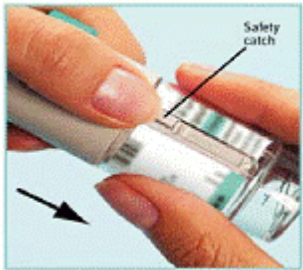


- A – ковпачок;
- B – мундштук;
- C – вентиляційний отвір;
- D – кнопка для вивільнення дози;
- E – запобіжник;
- F – індикатор дози;
- G – прозора основа;
- H – картридж;
- I – елемент для проколу.

Інгалятор СПІРИВА РЕСПІМАТ та картридж СПІРИВА РЕСПІМАТ.

Встановлення картриджа.

Перед першим застосуванням необхідно виконати 6 послідовних кроків:

 1	1. При закритому зеленому ковпачку (A) натисніть на запобіжник (E) та витисніть прозору основу (G).
 2a	2. Вийміть картридж (H) з коробки. Вставте вузький кінець картриджа в інгалятор до характерного клацання. Картридж необхідно вставляти із зусиллям відносно твердої поверхні, щоб забезпечити його повну установку на місце (2б). Картридж не увійде повністю в інгалятор, Ви все ще будете бачити срібне кільце нижнього кінця картриджу. Не вилучайте картридж після того, як він був встановлений в інгалятор.
 2b	

	3. Вставте прозору основу на місце (G). Не видаляйте знову прозору основу.
3	

Підготовка інгаляційного пристрою СПРИВА РЕСПІМАТ до першого застосування.

	4. Тримайте інгалятор СПРИВА РЕСПІМАТ із закритим зеленим ковпачком (А) вертикально. Поверніть прозору основу (G) у напрямку чорних стрілок на етикетці доклацання (половина оберту).
4	

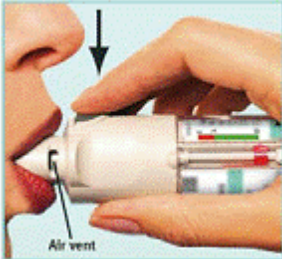
	5. Відкрийте повністю зелений ковпачок (А).
5	

	6. Направте інгалятор СПРИВА РЕСПІМАТ донизу. Натисніть кнопку для вивільнення дози (D). Закрийте зелений ковпачок (А). Повторіть кроки 4, 5 та 6, доки не з'явиться аерозоль. Потім повторіть три рази кроки 4, 5 та 6 для того, щоб упевнитись, що інгалятор готовий для застосування. Тепер Ваш інгалятор СПРИВА РЕСПІМАТ готовий для застосування. Ці кроки не впливають на кількість наявних доз. Після підготовки Ваш інгалятор СПРИВА РЕСПІМАТ розрахований на 60 вдихів (30 доз).
6	

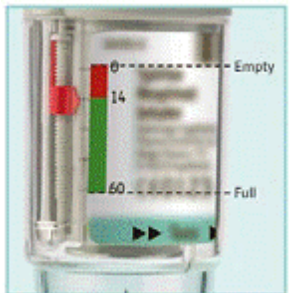
Щоденне застосування інгалятора СПРИВА РЕСПІМАТ.

Вам необхідно застосовувати цей інгалятор ОДИН РАЗ НА ДОБУ.

Кожного разу при застосуванні робіть ДВА ВДИХИ.

	I. Тримайте інгалятор СППРИВА РЕСПІМАТ із закритим зеленим ковпачком (А) вертикально для того, щоб уникнути випадкового вивільнення дози. Поверніть прозору основу (G) у напрямку чорних стрілок на етикетці до клацання (половина оберту).
	II. Відкрийте повністю зелений ковпачок (А). Зробіть повний повільний видих, а потім охопіть щільно губами мундштук, не закриваючи вентиляційного отвору (С). Спрямуйте інгалятор СППРИВА РЕСПІМАТ на задню стінку глотки. Під час виконання повільного глибокого вдиху через рот натисніть кнопку вивільнення дози (D) та продовжуйте повільно вдихати якомога довше. Затримайте дихання на 10 секунд або настільки, наскільки це буде комфортно. III. Повторіть кроки I та II, щоб отримати повну дозу. Вам необхідно використовувати цей інгалятор ОДИН РАЗ НА ДОБУ. Закрийте зелений ковпачок до наступного використання інгаляційного пристрою СППРИВА РЕСПІМАТ. Якщо Ваш інгалятор СППРИВА РЕСПІМАТ не використовувався більше ніж 7 діб, натисніть один раз на розпилювач препарату донизу. Якщо інгалятор СППРИВА РЕСПІМАТ не використовувався більше ніж 21 день, повторіть кроки 4-6, доки не з'явиться хмарка аерозолі. Потім повторіть кроки 4-6 ще три рази.

Коли слід придбати новий інгалятор СППРИВА РЕСПІМАТ.

	Інгалятор СППРИВА РЕСПІМАТ містить 60 вдихів (30 доз). Індикатор дози показує приблизну кількість залишку препарату. Коли індикатор доходить до червоної зони шкали, це означає, що розчину залишилось приблизно на 7 днів (14 вдихів). Саме тоді необхідно придбати новий інгалятор СППРИВА РЕСПІМАТ. Як тільки індикатор дози досягнув кінця червоної шкали (тобто всі 30 доз використано), Ваш інгалятор СППРИВА РЕСПІМАТ закривається автоматично – більше немає доз для вивільнення. З цього моменту основу більше не можна повертати. Не пізніше ніж через три місяці після першого використання інгалятор СППРИВА РЕСПІМАТ необхідно викинути, навіть якщо не весь розчин було використано.
--	---

Як доглядати за інгалятором.

Чистити мундштук, у тому числі металеву частину всередині мундштука, необхідно лише вологою серветкою із тканини або тканиною щонайменше один раз на тиждень.

Будь-яка мінімальна зміна кольору мундштука не впливає на функціонування Вашого інгалятора СПРИВА РЕСПІМАТ.

За необхідності протріть зовні інгалятор вологою серветкою із тканини.

Діти.

Досвіду застосування препарату СПРИВА РЕСПІМАТ дітям немає.

Передозування.

Високі дози препарату можуть викликати антихолінергічні ознаки та симптоми.

Однак не спостерігалось системних антихолінергічних побічних ефектів у здорових добровольців після разової інгаляції дози до 340 мкг тіотропію броміду. Додатково ніяких суттєвих побічних ефектів, окрім сухості слизових оболонок ротової порожнини/горла та носової порожнини, не спостерігалось після 14 днів застосування при дозуванні до 40 мкг тіотропію, розчину для інгаляцій, у здорових добровольців, за винятком явного зменшення виділення слини після 7 дня застосування.

Побічні реакції.

Стисла інформація про безпеку лікарського засобу

Багато із зазначених небажаних ефектів можна віднести до антихолінергічних властивостей тіотропію броміду.

Зведена таблиця побічних реакцій

Частота розвитку зазначених нижче побічних реакцій, що спостерігалися в групі пацієнтів, які приймали тіотропію бромід, була розрахована на основі зведених даних, отриманих в результаті проведення 7 плацебо-контрольованих клінічних досліджень за участю хворих на ХОЗЛ (3 282 пацієнти) та 6 плацебо-контрольованих клінічних досліджень за участю хворих на астму (1 256 пацієнтів) з періодами лікування від чотирьох тижнів до одного року.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій:

дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$); поодинокі ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); рідкісні ($< 1/10\,000$), невідомо (не можна визначити за наявними даними).

Таблиця 3

Системно-органный клас /термін переважного вживання за класифікацією MedDRA	Частота	
	ХОЗЛ	Астма
<i>Порушення з боку обміну речовин та харчування</i>		
Зневоднення	Невідомо	Невідомо
<i>Порушення з боку нервової системи</i>		
Запаморочення	Нечасто	Нечасто
Головний біль	Нечасто	Нечасто
Порушення сну	Поодинокі	Нечасто
<i>Порушення з боку органів зору</i>		
Глаукома	Поодинокі	Невідомо
Підвищення внутрішньоочного тиску	Поодинокі	Невідомо
Нечіткість зору	Поодинокі	Невідомо
<i>Порушення з боку серцево-судинної системи</i>		
Фібриляція передсердь	Поодинокі	Невідомо
Відчуття серцебиття	Поодинокі	Нечасто
Суправентрикулярна тахікардія	Поодинокі	Невідомо
Тахікардія	Поодинокі	Невідомо

<i>Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>		
Кашель	Нечасто	Нечасто
Носові кровотечі	Поодинокі	Невідомо
Фарингіт	Нечасто	Нечасто
Дисфонія	Нечасто	Нечасто
Бронхоспазм	Поодинокі	Нечасто
Ларингіт	Поодинокі	Невідомо
Синусит	Невідомо	Невідомо
<i>Порушення з боку шлунково-кишкового тракту</i>		
Сухість у роті	Часто	Часто
Запор	Нечасто	Поодинокі
Орофаренгіальний кандидоз	Нечасто	Нечасто
Дисфагія	Поодинокі	Невідомо
Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	Поодинокі	Невідомо
Зубний карієс	Поодинокі	Невідомо
Гінгівіт	Поодинокі	Поодинокі
Глосит	Поодинокі	Невідомо
Стоматит	Невідомо	Поодинокі
Непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника	Невідомо	Невідомо
Нудота	Невідомо	Невідомо
<i>Порушення з боку шкіри, підшкірних тканин та імунної системи</i>		
Висипання	Нечасто	Поодинокі
Свербіж	Нечасто	Поодинокі
Ангіоневротичний набряк	Поодинокі	Поодинокі
Кропив'янка	Поодинокі	Поодинокі
Інфекція шкіри/виразка шкіри	Поодинокі	Невідомо
Сухість шкіри	Поодинокі	Невідомо
Гіперчутливість (включаючи алергічні реакції негайного типу)	Невідомо	Поодинокі
Анафілактична реакція	Невідомо	Невідомо
<i>Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>		
Набряк суглобів	Невідомо	Невідомо
<i>Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів</i>		
Затримка сечі	Нечасто	Невідомо
Розлади сечовипускання	Нечасто	Невідомо
Інфекція сечовивідних шляхів	Поодинокі	Невідомо

Окремі побічні реакції

У ході контрольованих клінічних досліджень за участю пацієнтів із ХОЗЛ частими небажаними явищами, що спостерігалися, були побічні реакції, що асоціюються з антихолінергічним впливом, такі як сухість у ротовій порожнині. Вони виникали приблизно у 2,9 % пацієнтів. У хворих на астму частота сухості у ротовій порожнині склала 1,2 %.

У ході 7 клінічних досліджень за участю хворих на ХОЗЛ, сухість у ротовій порожнині стала підставою для дострокового виходу із дослідження з 3 282 пацієнтів, які отримували тіотропій (0,1 %). У ході 6 клінічних досліджень за участю хворих на астму жодного випадку дострокового виходу із дослідження через сухість у ротовій порожнині зафіксовано не було (1 256 пацієнтів). Серйозні побічні реакції, що асоціюються з антихолінергічним впливом, включають глаукому, запор, непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника та затримку сечі.

Інші категорії пацієнтів.

Посилення антихолінергічного впливу може розвиватися зі збільшенням віку.

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності після першого застосування -3 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати! Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка.

По 4 мл у картриджі (60 інгаляцій); по 1 картриджу в комплекті з 1 інгалятором РЕСПІМАТ у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ./
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бінгер Штрассе 173, D-55216 Інгельхайм, Німеччина/
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim Germany.