

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Спірива<sup>0</sup>**

**(SPIRIVA<sup>0</sup>)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* тіотропію бромід;

1 капсула містить тіотропію броміду моногідрату 22,5 мкг, що відповідає тіотропію 18 мкг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат мікронізований, лактози моногідрат 200 М.

**Лікарська форма.** Порошок для інгаляцій, тверді капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* тверді желатинові капсули розміром 3, які містять білий порошок, для застосування з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР;

оболонка капсул: згідно з відповідною виробничою процедурою, світло-зелена, непрозора, з відтиском чорного кольору символу компанії / TI 01.

**Фармакотерапевтична група.** Інші засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, інгаляційні засоби. Антихолінергічні засоби.

Код АТХ R03B B04.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

*Механізм дії.* Тіотропію бромід є специфічним антагоністом мускаринового рецептору тривалої дії, у клінічній практиці часто називається антихолінергічним засобом. Має подібну спорідненість до всіх підтипів мускаринових рецепторів (від M<sub>1</sub> до M<sub>5</sub>). У дихальних шляхах повна та оборотна інгібіція M<sub>3</sub>-рецепторів тіотропію броміду спричиняє розслаблення гладкої мускулатури. Бронходилатуючий ефект був дозозалежним та тривав більше 24 годин.

Тривалість ефекту, вірогідно, зумовлена дуже повільним вивільненням із M<sub>3</sub>-рецепторів; період напіврозпаду тіотропію значно довший, ніж у іпратропію. Як N-четвертинний антихолінергік, тіотропію бромід є місцево (бронхо-) селективним при інгаляційному застосуванні, він демонструє прийнятний терапевтичний діапазон доз до виявлення системних

антихолінергічних ефектів.

*Фармакодинамічні ефекти.* Бронходилатація після інгаляції тіотропію, у першу чергу, є місцевим ефектом на дихальних шляхах, який не є системним.

Дисоціація із  $M_2$ -рецепторів є швидшою, ніж із  $M_3$ , що у функціональних дослідженнях *in vitro* призвело до (кінетично обумовленої) селективної дії стосовно  $M_3$  підтипу рецепторів у порівнянні із  $M_2$ . Висока активність та повільна дисоціація з рецепторів клінічно корелювали зі значною та тривалою бронходилатацією у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ).

#### *Електрофізіологія серця*

У спеціально проведених дослідженнях впливу препарату на інтервал QT за участю 53 здорових добровольців застосування препарату СПРИВА в дозах 18 мкг та 54 мкг (тричі по 18 мкг) протягом 12 днів не спричинило подовження QT-інтервалу за показниками електрокардіограми.

#### Клінічна ефективність та безпека

Програма клінічних досліджень включала чотири однорічні, два 6-місячні рандомізовані подвійно сліпі дослідження за участю 2663 пацієнтів (з них 1308 пацієнтів отримували тіотропію бромід). Однорічна програма складалася з двох плацебо-контрольованих досліджень та двох досліджень з активним контролем (іпратропій). Обидва шестимісячні дослідження проходили з контролем салметеролом та плацебо. Всі дослідження включали вивчення впливу препарату на функцію легень та наслідки впливу на задишку, загострення та пов'язану зі здоров'ям якість життя.

#### *Легенева функція*

При застосуванні тіотропію броміду один раз на день відзначалося значне покращання функції легень (збільшення об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $ОФВ_1$ ) та форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ)) протягом 30 хв після першої дози, ефект тривав 24 години. Фармакодинамічний стабільний стан досягався протягом одного тижня. У більшості пацієнтів бронходилатація виникала на 3-й день.

За результатами щоденних вимірювань, тіотропію бромід значно покращував ранкову та вечірню максимальну швидкість видиху.

Бронходилатуючий ефект тіотропію броміду зберігався протягом усього періоду дослідження (1 рік) без ознак розвитку толерантності.

Рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження за участю 105 пацієнтів з ХОЗЛ показало, що бронходилатація тривала протягом 24-годинного інтервалу дозування порівняно з такою при застосуванні плацебо, незалежно від часу введення препарату – вранці чи ввечері.

#### Клінічні дослідження (тривалістю до 12 місяців)

##### *Задишка, толерантність до фізичних навантажень*

Тіотропію бромід достовірно зменшував задишку (при оцінці з використанням індексу

транзиторної задишки). Покращення стану зберігалось протягом усього періоду лікування.

Вплив препарату на вираженість задишки при фізичному навантаженні було досліджено у двох рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю 433 пацієнтів з помірним та тяжким ступенем ХОЗЛ. У цих дослідженнях протягом шеститижневого лікування препаратом СПРИВА продемонстровано достовірне збільшення часу тренування на витривалість, що обмежувалося виникненням симптомів, за результатами велоергометрії, проведеної в режимі 75 % від максимальної працездатності, на 19,7% (дослідження А) та 28,3 % (дослідження В) порівняно із плацебо.

#### *Якість життя, що стосується здоров'я*

У рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 9 місяців за участю 492 пацієнтів лікарський засіб СПРИВА покращував загальний показник якості життя, що стосується здоров'я, оцінений за допомогою респіраторного опитувальника Святого Георгія (SGRQ). Кількість пацієнтів, які застосовували лікарський засіб СПРИВА і досягли істотного поліпшення загального показника за опитувальником SGRQ (тобто > 4 одиниць), була на 10,9 % вищою, ніж у групі плацебо (59,1 % у групі СПРИВА проти 48,2 % у групі плацебо (p = 0,029)). Середня різниця між групами становила 4,19 одиниці (p = 0,001; довірчий інтервал: 1,69–6,68). Поліпшення за показниками з опитувальника SGRQ становили: 8,19 одиниці для показника «симптоми», 3,91 одиниці для показника «діяльність» та 3,61 одиниці для показника «вплив на щоденну активність». Поліпшення за всіма зазначеними показниками були статистично значущими.

#### *Загострення ХОЗЛ*

У рандомізованому подвійно сліпому плацебо контрольованому дослідженні за участю 1829 пацієнтів з ХОЗЛ від помірного до дуже важкого ступеня тіотропію бромід статистично достовірно зменшував кількість пацієнтів із загостренням ХОЗЛ (з 32,2 % до 27,8 %) та призводив до статистично достовірного зменшення кількості загострень на 19 % (від 1,05 до 0,85 випадку/пацієнто-рік дії). Госпіталізація у зв'язку з загостренням ХОЗЛ становила 7,0 % пацієнтів групи тіотропію броміду і 9,5 % пацієнтів групи плацебо (p = 0,056). Кількість пацієнтів, госпіталізованих з приводу ХОЗЛ, була нижчою на 30 % (від 0,25 до 0,18 випадку/пацієнто-рік дії).

У рандомізованому подвійно сліпому дослідженні із двома плацебо у паралельних групах тривалістю 1 рік проводили оцінку впливу лікування препаратом СПРИВА у дозуванні 18 мкг один раз на день та салметеролу, дозованого аерозолію, 50 мкг двічі на день, на частоту помірних та тяжких загострень у 7376 пацієнтів із ХОЗЛ та наявністю загострення протягом попереднього року.

Порівняно із салметеролом застосування препарату СПРИВА збільшувало час до першого загострення (187 днів порівняно зі 145 днями) зі зменшенням на 17 % ризику розвитку загострення (співвідношення ризиків 0,83; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0.77, 0.90, p < 0,001). Застосування інгаляцій СПРИВА також збільшувало час до настання першого важкого загострення (госпіталізації) (відношення ризиків 0,72; 95 % ДІ 0.61, 0.85; p < 0,001).

#### Довгострокові клінічні дослідження (більше 1 року, до 4 років)

У рандомізованому подвійно сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні тривалістю 4 роки за участю 5993 рандомізованих пацієнтів (3006 пацієнтів, які отримували плацебо та 2987 пацієнтів, які отримували лікарський засіб СПРИВА) продемонстровано

поліпшення ОФВ<sub>1</sub> при застосуванні препарату СПІРИВА у порівнянні з плацебо. Кількість пацієнтів, які завершили лікування через  $\geq 45$  місяців, була вищою у групі препарату СПІРИВА порівняно з групою плацебо (63,8 % порівняно з 55,4 %,  $p < 0,001$ ). Загальнорічний показник зниження ОФВ<sub>1</sub> був схожий у групах препарату СПІРИВА та плацебо. Протягом лікування зареєстровано зниження ризику летальності на 16 %. Загальна кількість летальних випадків становила 4,79 на 100 пацієнто-років у групі плацебо порівняно з 4,10 на 100 пацієнто-років у групі тіотропію (співвідношення ризиків (тіотропій/плацебо) = 0,84, 95 % ДІ 0.73, 0.97). Лікування тіотропієм зменшувало ризик дихальної недостатності (за результатами повідомлень про небажані явища) на 19 % (2,09 порівняно з 1,68 випадку на 100 пацієнто-років, відносний ризик (тіотропій/плацебо) 0,81, 95 % ДІ 0.65, 0.999).

#### *Дослідження тіотропію з активним контролем*

Довгострокове широкомасштабне рандомізоване подвійно сліпе дослідження з активним контролем і періодом спостереження до 3 років було проведено з метою порівняння ефективності та безпеки застосування препарату СПІРИВА з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР та препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ (5694 пацієнти застосовували СПІРИВА ХЕНДІХЕЙЛЕР; 5711 пацієнтів – СПІРИВА РЕСПІМАТ). Первинними кінцевими точками були час до настання першого загострення ХОЗЛ, час до настання летального випадку з будь-яких причин і, у субдослідженні (906 пацієнтів), мінімального ОФВ<sub>1</sub> (перед введенням дози).

Час до настання першого загострення ХОЗЛ у ході дослідження був чисельно порівнянний у групах застосування препарату СПІРИВА з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР та СПІРИВА РЕСПІМАТ (співвідношення ризиків (СПІРИВА з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР/СПІРИВА РЕСПІМАТ) 1,02; 95 % ДІ 0.97, 1.08). Середня кількість днів до настання першого загострення ХОЗЛ становила 719 днів для СПІРИВА з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР і 756 днів для СПІРИВА РЕСПІМАТ.

Бронхолітична дія препарату СПІРИВА з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР тривала більше 120 тижнів і була подібною до дії препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ. Середня різниця у мінімальному ОФВ<sub>1</sub> для препарату СПІРИВА з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР порівняно з препаратом СПІРИВА РЕСПІМАТ становила 0,010 літра (95 % ДІ – 0.018, 0.038 літра).

У постмаркетинговому порівняльному дослідженні ТІОСПІР препаратів СПІРИВА РЕСПІМАТ і СПІРИВА з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР продемонстровано подібні показники летальності з усіх причин, включаючи контроль життєво важливих станів, у досліджуваних групах препаратів (співвідношення ризиків (СПІРИВА з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР/СПІРИВА РЕСПІМАТ) 1,04; 95 % ДІ 0.91, 1.19).

*Фармакокінетика.* Тіотропію бромід є нехіральною четвертинною амонієвою сполукою, що помірно розчиняється у воді. Тіотропій застосовують у вигляді сухого порошку для інгаляцій. Як правило, при інгаляційному способі застосування більша частина дози, що вивільняється, осідає у шлунково-кишковому тракті та в меншій кількості – у легенях. Багато даних з фармакокінетики, описаних нижче, були отримані при застосуванні більш високих доз, ніж рекомендовані для лікування.

*Абсорбція.* Після інгаляції сухого порошку абсолютна біодоступність становить 19,5 %, що є ознакою високої біодоступності фракції, яка досягає легень. Абсолютна біодоступність розчину тіотропію для перорального застосування становить 2-3 %. Максимальна концентрація тіотропію у плазмі крові спостерігалася через 5-7 хв після інгаляції.

При стабільному стані максимальний рівень тіотропію у плазмі крові пацієнтів з ХОЗЛ становив 12,9 пг/мл і швидко знижувався за багатокамерною моделлю. Мінімальна концентрація тіотропію у плазмі крові при стабільному стані становить 1,71 пг/мл. Системний вплив після інгаляції тіотропію через пристрій ХЕНДІХЕЙЛЕР був схожий на вплив після інгаляції тіотропію через інгалятор РЕСПІМАТ.

*Розподіл.* 72 % препарату зв'язується з білками плазми крові. Об'єм розподілу становить 32 л/кг. Локальна концентрація у легенях невідома, але, виходячи зі способу застосування, припускається висока концентрація в легенях. У дослідженнях на щурах доведено, що тіотропій не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр в значному об'ємі.

*Біотрансформація.* Ступінь біотрансформації малий, оскільки 74 % відсотки незміненої субстанції виводилося з сечею після внутрішньовенного введення молодим здоровим добровольцям. Тіотропій як складний ефір неферментативно розпадається до спирту N-метилскопіну і дитієнілгліколевої кислоти, які не зв'язуються з мускариновими рецепторами.

Далі за дослідженнями *in-vitro* на мікросомах печінки та гепатоцитах людини тіотропій (< 20 % дози після внутрішньовенного введення) метаболізується шляхом залежного від цитохрому P450 окиснення та подальшої глутатіонової кон'югації до різноманітних метаболітів фази II. Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки людини свідчать, що цей ферментний ланцюг може пригнічуватися інгібіторами CYP450 2D6 (та 3A4), хінідином, кетоконазолом та гестоденом. Таким чином CYP450 2D6 та 3A4 беруть участь у метаболічних перетвореннях, які відповідають за виведення меншої частини дози. Тіотропій навіть у супратерапевтичних концентраціях не інгібує цитохром P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A на мікросомах печінки людини.

*Елімінація.* Ефективний період напіврозпаду тіотропію відзначається в межах між 27 та 45 годинами після застосування у пацієнтів з ХОЗЛ. Загальний кліренс становив 880 мл/хв після внутрішньовенного введення молодим здоровим добровольцям. Після внутрішньовенного введення тіотропій головним чином виводиться з сечею у незміненому вигляді (74 %). Після інгаляції сухим порошком виділення з сечею становить 7 % (1,3 мкг) від незміненої кількості протягом 24 годин, залишок не абсорбується кишечником і виводиться з калом. Нирковий кліренс тіотропію перевищує кліренс креатиніну, що вказує на виділення в сечу. Після постійного щоденного інгаляційного застосування у пацієнтів із ХОЗЛ фармакокінетичний стабільний стан досягався через 7 днів без подальшої кумуляції.

*Лінійність/нелінійність.* Тіотропій демонструє лінійні фармакокінетичні властивості у терапевтичному діапазоні незалежно від лікарської форми.

*Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку.* Як і для всіх інших лікарських засобів, які здебільшого виводяться із сечею, при застосуванні тіотропію у пацієнтів літнього віку знижується нирковий кліренс (365 мл/хв у пацієнтів із ХОЗЛ віком < 65 років порівняно з 271 мл/хв у пацієнтів з ХОЗЛ віком ≥ 65 років). Це не призводило до відповідного збільшення значень  $AUC_{0-6,ss}$  або  $C_{max,ss}$ .

*Фармакокінетика у пацієнтів із порушеннями функції нирок.* Інгаляційне застосування тіотропію 1 раз на добу у пацієнтів з ХОЗЛ у рівноважному стані з легкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) призвело до незначного зростання значень  $AUC_{0-6,ss}$  (на 1,8-30 %) та отримання схожих показників  $C_{max}$  порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 80 мл/хв).

У пацієнтів з ХОЗЛ із середнім або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну

<50 мл/хв) внутрішньовенне введення тіотропію призводить до збільшення вдвічі загальної експозиції (показник AUC<sub>0-4год</sub> вищий на 82 %, показник C<sub>max</sub> вищий на 52 %) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, що підтверджується даними про концентрацію у плазмі крові після інгаляції сухого порошку.

*Фармакокінетика у пацієнтів із порушеннями функції печінки.* Печінкова недостатність не має суттєвого впливу на фармакокінетику тіотропію. Тіотропій здебільшого виводиться шляхом ниркової елімінації (до 74 % у молодих здорових добровольців) та шляхом простого неферментативного розщеплення ефіру до продуктів, які не зв'язуються з мускариновими рецепторами.

*Пацієнти з ХОЗЛ японського походження.* Під час перехресного порівняння середня максимальна концентрація тіотропію в плазмі крові через 10 хвилин після введення у стані рівноваги була на 20 - 70 % вищою у японців порівняно з європейцями після інгаляцій тіотропію, але ознак підвищеної летальності або ризику ускладнень з боку серця 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.***

Підтримуюча бронхолітична терапія для полегшення симптомів при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ).

### ***Протипоказання.***

Порошок для інгаляцій Спінрива протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до тіотропію броміду, атропіну або його похідних (до іпратропію або окситропію) або до інших компонентів препарату.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Незважаючи на те, що формальні дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися, тіотропію бромід застосовували сумісно з іншими препаратами (симпатоміметичні бронходилататори, метилксантини, пероральні та інгаляційні стероїди, що застосовують у лікуванні ХОЗЛ) без клінічних доказів взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Не було встановлено, що використання агоністів бета-адренорецепторів тривалої дії або інгаляційних кортикостероїдів змінює експозицію тіотропію.

Однак призначення СПРИВИ у поєднанні з антихолінергічними лікарськими засобами не досліджувалося і, отже, не рекомендується для застосування.

### **Особливості застосування.**

Тіотропію бромід є бронходилататором, який призначають 1 раз на добу для підтримуючої терапії, і не призначений для початкового лікування гострих нападів бронхоспазму або для купірування гострих симптомів.

Після застосування СПІРИВИ можливі реакції гіперчутливості негайного типу.

Як і інші антихолінергічні препарати, СПІРИВУ слід застосовувати з обережністю пацієнтам із закритокутовою глаукомою, гіперплазією передміхурової залози або обструкцією шийки сечового міхура (див. розділ «Побічні реакції»).

Інгаляційні препарати можуть спричиняти індукований інгаляцією бронхоспазм.

Препарат слід використовувати з обережністю таким пацієнтам: тим, хто нещодавно переніс інфаркт міокарда (<6 місяців); особам з будь-якою нестійкою або небезпечною для життя аритмією або аритмією, що вимагала втручання або зміни терапії протягом останнього року; госпіталізованим з серцевою недостатністю (NYHA класу III або IV) протягом останнього року. Ці пацієнти були виключені з клінічних випробувань. При таких станах антихолінергічний ефект може їм зашкодити.

Оскільки концентрація у плазмі крові тіотропію броміду зростає у пацієнтів з нирковою недостатністю від помірної до тяжкої (кліренс креатиніну  $\leq$  50 мл/хв), СПІРИВУ слід застосовувати тільки якщо очікувана користь перевищує потенційний ризик. Дані щодо тривалого застосування СПІРИВИ пацієнтам з нирковою недостатністю відсутні (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти повинні уникати потрапляння порошку в очі. Пацієнтів необхідно попередити, що це може призвести до прискорення або погіршення закритокутової глаукоми, болю або дискомфорту в очах, тимчасової нечіткості зору, відчуття появи ореолу або кольорових плям перед очима у комбінації з почервонінням ока у вигляді гіперемії кон'юнктиви або рогівки.

При появі перелічених симптомів у будь-якій комбінації слід, пацієнти повинні припинити використання тіотропію бромідом і негайно звернутися за спеціалізованою медичною допомогою.

Сухість у роті, яка спостерігається при антихолінергічній терапії, може в перспективі бути пов'язана з карієсом.

СПІРИВУ не слід використовувати більше одного разу на день.

СПІРИВА містить 5,5 мг лактози моногідрату в одній капсулі. Ця кількість зазвичай не спричиняє проблеми у пацієнтів з непереносимістю лактози. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози застосування препарату не рекомендовано. Допоміжна речовина лактози моногідрат може містити невелику кількість білків молока, які можуть викликати алергічні реакції.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.**

*Вагітність.* Дані щодо застосування тіотропію вагітним жінкам дуже обмежені. Доклінічні дослідження не виявили прямого або опосередкованого шкідливого впливу, асоційованого з репродуктивною токсичністю, при клінічно значущих дозах. Як запобіжний захід, слід уникати застосування СПІРИВИ протягом вагітності.

*Годування груддю.* Невідомо, чи тіотропію бромід проникає у грудне молоко. Незважаючи на результати досліджень, проведених на гризунах, що показали виділення тіотропію броміду у грудне молоко тільки в малої кількості, застосування препарату у період годування груддю не рекомендовано.

Тіотропію бромід є сполукою тривалої дії. Рішення про те, чи продовжувати/припиняти годування груддю або продовжувати/припиняти застосування СПІРИВИ, слід приймати з урахуванням оцінки переваги грудного годування для дитини і користі від терапії для жінки.

*Фертильність.* Не має доступних клінічних даних щодо впливу тіотропію на фертильність. Результати доклінічного вивчення тіотропію не показали наявності будь-якого небажаного впливу на фертильність.

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

Дослідження впливу на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами не проводилися. Поява запаморочення, головного болю або нечіткості зору може вплинути на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Дозування

Лікарський засіб призначений лише для інгаляційного застосування.

Рекомендована доза тіотропію броміду - це інгаляція вмісту однієї капсули 1 раз на добу за допомогою інгаляційного пристрою ХЕНДІХЕЙЛЕР. Інгаляцію слід робити в один і той же час доби.

Рекомендовану дозу не слід перевищувати.

Капсули СПІРИВА не призначені для перорального застосування.

СПІРИВА, капсули, не можна ковтати.

СПІРИВА, капсули, слід застосовувати лише за допомогою інгаляційного пристрою ХЕНДІХЕЙЛЕР.

-

### **Особливі групи**

Пацієнтам літнього віку можна застосовувати тіотропію бромід згідно з рекомендованою лікарем дозою.



Пацієнтам з нирковою недостатністю можна застосовувати тіотропію бромід згідно з рекомендованою лікарем дозою. Інформація про застосування СПІРИВИ пацієнтам з нирковою недостатністю від помірної до тяжкої (кліренс креатиніну  $\leq 50$  мл/хв) наведена в розділах «Особливості застосування» та «Фармакокінетика».

Пацієнтам з печінковою недостатністю можна застосовувати СПІРИВУ згідно з рекомендованою лікарем дозою (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Муковіцидоз.* Безпека та ефективність застосування препарату СПІРИВА, 18 мкг, дітям та підліткам не встановлені. Дані відсутні.

*Інструкція для застосування.*

ХЕНДІХЕЙЛЕР – це інгаляційний пристрій, спеціально розроблений для того, щоб пацієнти могли вдихати ліки, що містяться в капсулах СПІРИВА. Пристрій ХЕНДІХЕЙЛЕР не можна використовувати для прийому будь-яких інших ліків. Це пристрій для одного пацієнта, призначений для багаторазового використання.

Для забезпечення належного застосування препарату необхідно проінформувати пацієнта, як використовувати інгалятор.

Щоб використовувати інгаляційний пристрій ХЕНДІХЕЙЛЕР, пацієнти повинні виконати наведені нижче дії.

При застосуванні препарату СПІРИВА слід дотримуватися рекомендацій лікаря.

Після першого використання інгаляційний пристрій ХЕНДІХЕЙЛЕР можна застосовувати протягом одного року, за умови використання його за призначенням.

1. Пилозахисний ковпачок. 


2. Мундштук.

3. Основа.


4. Кнопка для розпилення.


5. Платформа з центральною камерою. 

1. Щоб відкрити пилозахисний ковпачок, слід натиснути на кнопку для розпилення до упору та відпустити.

2. Відкрити пилозахисний ковпачок, піднявши його вгору. 

Потім відкрити мундштук, піднявши його вгору.

3. Вилучити капсулу СПІРИВИ з блістера (безпосередньо перед застосуванням) та розмістити її на платформі з центральною камерою, як показано на малюнку. Немає значення, якою стороною помістити капсулу в камеру (5). 

4. Закрити мундштук щільно до клацання, залишити пилозахисний ковпачок відкритим. 

5. Тримати пристрій ХендіХейлер мундштуком угору і натиснути кнопку для розпилення до упору один раз і відпустити. Це робить отвори в оболонці капсули та дає змогу препарату вивільнитися при вдиханні.

6. Повністю видихнути. Важливо: не видихати у мундштук у будь-якому разі.

7. Підняти пристрій ХендіХейлер до рота та охопити щільно губами мундштук. Тримати голову прямо і вдихнути повільно і глибоко, але таким чином, щоб почувти або відчувти вібрацію капсули. Вдихати поки легені не наповняться; потім якомога довше затримати дихання і в той же самий час вийняти мундштук із рота. Поновити дихання. Повторити дії, зазначені на рисунках 6 і 7 ще один раз для повного випорожнення капсули.

8. Відкрити мундштук знову. Витягти використану капсулу і викинути. Закрити мундштук і пилозахисний ковпачок для зберігання пристрою ХЕНДІХЕЙЛЕР.

Очищення пристрою ХЕНДІХЕЙЛЕР

Чистити пристрій ХендіХейлер потрібно один раз на місяць. Відкрити пилозахисний ковпачок і мундштук. Потім відкрити основу, піднімаючи кнопку для розпилення. Промити весь інгалятор теплою водою для видалення порошку. Ретельно висушити пристрій ХендіХейлер, промокаючи залишок води паперовою серветкою і просушуючи на повітрі, залишити при цьому пилозахисний ковпачок, мундштук і основу відкритими. Просушування на повітрі займає 24 години, отже, очищення потрібно розпочинати негайно після використання, щоб пристрій був готовий до наступного застосування. При необхідності мундштук можна очистити зовні за допомогою вологої, але не мокрої тканини.

## Розкриття блістера

А. Відділити смуги блістера СПРИВА, розірвавши уздовж перфорації.

В. Розкрити (безпосередньо перед використанням) до напису «СТОП». Якщо випадково була відкрита ще одна капсула, то її слід викинути.

С. Вийняти капсулу

Капсули СПІРИВА містять лише невелику кількість порошку, таким чином, капсула наповнена лише частково.

### ***Діти.***

Препарат не призначений для застосування дітям (віком до 18 років).

### ***Передозування.***

Високі дози Спіриви можуть спричинити антихолінергічні ознаки та симптоми.

Проте системні антихолінергічні побічні ефекти були відсутні у здорових добровольців після разової дози аж до 340 мкг тіотропію броміду.

Жодних значних побічних реакцій, крім сухості в роті, не спостерігалось після 7 днів прийому тіотропію броміду до 170 мкг у здорових добровольців.

У дослідженнях багаторазового дозування у пацієнтів із ХОЗЛ застосування максимальної добової дози 43 мкг тіотропію броміду протягом 4 тижнів не спричинило значних побічних реакцій.

Гостра інтоксикація при пероральному застосуванні капсул тіотропію малоімовірна через низьку пероральну біодоступність.

### ***Побічні реакції.***

Стисла інформація про безпеку застосування лікарського засобу

Багато з перерахованих небажаних ефектів можна віднести до антихолінергічних властивостей СПІРИВи.

Побічні реакції на препарат було визначено за даними, отриманими з клінічних випробувань і спонтанних повідомлень протягом післяреєстраційного періоду. База даних клінічних досліджень включає 9 647 пацієнтів, які застосовували тіотропій у 28 плацебо контрольованих клінічних випробуваннях з періодом лікування від 4 тижнів до 4 років.

Частота виникнення побічних реакцій відповідно до MedDRA:

дуже часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ );

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

рідкісні ( $< 1/10000$ );

невідомо (не можна визначити за наявними даними).

*Порушення з боку обміну речовин та харчування:*

невідомо - зневоднення.

*Порушення з боку центральної нервової системи:*

нечасто - запаморочення, головний біль, порушення смакових відчуттів;

поодинокі - безсоння.

*Порушення з боку органів зору:*

нечасто - нечіткість зору;

поодинокі - глаукома, підвищення внутрішньоочного тиску.

*Порушення з боку серцево-судинної системи:*

нечасто - фібриляція передсердь;

поодинокі - суправентрикулярна тахікардія, тахікардія, відчуття серцебиття.

*Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:*

нечасто - фарингіт, дисфонія, кашель;

поодинокі - бронхоспазм, носові кровотечі, ларингіт, синусит.

*Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:*

часто - сухість у роті;

нечасто - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, запор, кандидоз ротової порожнини і глотки;

поодинокі - непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника; глосит, дисфагія, стоматит, нудота;

невідомо - карієс зубів.

*Порушення з боку шкіри, підшкірних тканин та імунної системи:*

нечасто - висип;

поодинокі – кропив'янка, свербіж, гіперчутливість (включаючи алергічні реакції негайного типу), ангіоневротичний набряк;

невідомо – анафілактична реакція, інфекції шкіри та утворення виразок, сухість шкіри.

*Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:*

невідомо – набряк суглобів.

*Порушення з боку нирок та сечовидільних шляхів:*

нечасто – дизурія, затримка сечі;

поодинокі – інфекція сечовивідних шляхів.

#### Опис окремих побічних реакцій

У контрольованих клінічних дослідженнях зазвичай спостерігалася така антихолінергічна побічна реакція, як сухість у роті, що відзначалася приблизно в 4 % пацієнтів.

У 28 клінічних випробуваннях сухість у роті призвела до припинення прийому препарату у 18 з 9647 пацієнтів (0,2 %).

Серед серйозних побічних ефектів, що узгоджуються з антихолінергічними ефектами, наявні глаукома, запор, непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника та затримку сечі.

#### Інші особливі групи пацієнтів

Кількість антихолінергічних ефектів може збільшитися з віком.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

**термін придатності.** 2 роки.

Після першого розкриття смуги блістера використати протягом 9 днів.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Захищати від прямих сонячних променів, тепла та морозу. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 капсул із порошком для інгаляцій у блістері; по 3 блістери в картонній

коробці.

По 10 капсул з порошком для інгаляцій у блістері; по 1 або 3 блістери в комплекті з пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина/

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Germany.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Бінгер Штрассе 173, 55216 Інгельхайм на Рейні, Німеччина/

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.