

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Спірива⁰

(SPIRIVA⁰)

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, що 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. Засоби для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, інгаляційні засоби. Антихолінергічні засоби.

Код АТХ R03B B04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Тіотропій є специфічним антихолінергічним агентом тривалої дії. Тіотропій має подібну спорідненість до всіх підтипів мускаринових рецепторів (від M_1 до M_5). У дихальних шляхах інгібіція M_3 -рецепторів спричиняє розслаблення гладкої мускулатури. У доклінічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бронхопротективний ефект був дозозалежним та тривав більше 24 годин.

Тривалість ефекту зумовлена дуже повільним вивільненням із M_3 -рецепторів; період напіврозпаду тіотропію значно довший, ніж у іпратропію. Як N-четвертинний антихолінергік, тіотропій є місцево (бронхо-) селективним при інгаляційному застосуванні, він демонструє прийнятний терапевтичний діапазон до виявлення системних антихолінергічних ефектів.

Дисоціація із M_2 -рецепторів є швидшою, ніж із M_3 у функціональних дослідженнях *in vitro*. M_3 – більш прийнятний (кінетично контрольований) рецептор підтипу селективності, ніж M_2 . Висока активність та повільна дисоціація з рецепторів клінічно корелювали зі значною та тривалою бронходилатацією у пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ).

Фармакодинамічні ефекти. Бронходилатація після інгаляції тіотропію, у першу чергу, є місцевим ефектом на дихальні шляхи, який не є системним.

При застосуванні Спіриви один раз на день відзначалося значне покращання функції легень (збільшення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та форсованої життєвої ємності легень) протягом 30 хв після першої дози, ефект тривав 24 години. Фармакодинамічний стабільний стан досягається протягом одного тижня. У більшості пацієнтів бронходилатація виникає на 3-й день.

За результатами щоденних вимірювань, Спірива значно покращує ранкову та вечірню максимальну швидкість видиху.

Покращання функції легень зберігається без ознак толерантності.

Бронходилатація триває протягом 24-годинного інтервалу дозування порівняно з такою при застосуванні плацебо. При цьому не враховувалося, призначали СПІРИВУ вранці чи увечері.

Спірива значно зменшує задишку; покращання стану зберігалось протягом усього періоду лікування.

Спірива значно зменшує кількість загострень ХОЗЛ та збільшує час до настання першого тяжкого загострення.

Спірива значно покращує якість життя, що стосується здоров'я; покращання зберігалось протягом усього періоду лікування.

Спірива значно скорочує кількість госпіталізованих пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ та затримує час до першої госпіталізації.

У двох дослідженнях СПІРИВА значно покращила толерантність до фізичного навантаження, обмеженого симптомами захворювання, на 19,7 % та 28,3 % .

У дослідженні застосування СПІРИВИ по 18 мкг та 54 мкг (тричі по 18 мкг) протягом 12 днів не спричинило подовження QT-інтервалу за показниками електрокардіограми.

У чотирирічному дослідженні за участю 5 993 пацієнтів СПІРИВА підтримувала покращання показника ОФВ₁ протягом усього періоду, що, проте, не змінювало загальнорічний показник зниження ОФВ₁.

Протягом лікування на 16 % зменшувався ризик летальності. Загальна частота летальних випадків складала 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 % CI – 0,73; 0,97). Лікування тіотропієм зменшувало ризик дихальної недостатності на 19 % (2,09 порівняно з 1,68 випадку на 100 пацієнто-років, відносний ризик (тіотропій/плацебо) – 0,81, 95 % CI – 0,65; 1,00).

Фармакокінетика. Тіотропій є 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 тракту та в меншій кількості – у легенях.

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 спостерігається 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 знижується за багатокамерною моделлю. Мінімальна концентрація тіотропію у плазмі крові при стабільному стані становить 1,71 пг/мл. Системний вплив після інгаляції тіотропію через пристрої 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 тваринах 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 здоровим добровольцям. Тіотропій як складний ефір неферментативно розпадається до спирту N-метилскопіну і дитієнілглікової кислоти, які не зв'язуються з мускариновими рецепторами.

Далі за дослідженнями *in-vitro* на мікросомах печінки та гепатоцитах тіотропій (< 20 % дози після внутрішньовенного введення) метаболізується шляхом залежного від цитохрому Р450 окиснення та подальшої глутатіонової кон'югації до різноманітних метаболітів фази II. Цей ферментний ланцюг може пригнічуватися інгібіторами СYP450 2D6 (та 3A4), хінідином, кетоконазолом та гестоденом. Указані СYP450 2D6 та 3A4 беруть участь у метаболічних перетвореннях, які відповідають за виведення меншої частини дози. Тіотропій навіть у супратерапевтичних концентраціях не інгібує цитохром Р450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A на мікросомах печінки.

Елімінація. Ефективний період напіврозпаду тіотропію відзначається в границях між 27 та 45 годинами після застосування у пацієнтів з ХОЗЛ. Загальний кліренс становив 880 мл/хв після внутрішньовенного введення молодим здоровим волонтерам. Після внутрішньовенного введення тіотропій головним чином виводиться з сечею у незміненому вигляді. 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 продемонстрував 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 призведе 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 $AUC_{0-4год}$ вищий на 82 %, показник C_{max} 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 виділяється 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 японської нації. 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 СПІРИВА 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 СПІРИВИ у поєднанні з антихолінергічними лікарськими засобами не досліджувалося і, отже, не рекомендується для застосування.

Особливості застосування.

СПІРИВА є бронходилататором, який призначають 1 раз на добу для підтримуючої терапії, і не призначений для початкового лікування гострих нападів бронхоспазму.

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 в минулому році; 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. Це може призвести до 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 не гаючи часу, 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.

Препарат містить 5,5 мг лактози моногідрату в одній капсулі.

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.

Лікарський засіб призначений лише для застосування інгаляційно.

Рекомендована доза СПІРИВИ - 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 не призначені для перорального застосування, капсули СПІРИВА не можна ковтати.

Препарат слід застосовувати лише за допомогою інгаляційного пристрою ХЕНДІХЕЙЛЕР.

-

Особливі групи

Пацієнтам літнього віку застосовувати СПІРИВУ лише у рекомендованому лікарем дозуванні.

Пацієнтам з нирковою недостатністю слід застосовувати СПІРИВУ згідно з рекомендованою лікарем дозою. Інформація про застосування СПІРИВИ пацієнтам з нирковою недостатністю від помірної до тяжкої (кліренс креатиніну ≤ 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»).

Інструкція для застосування.

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

При застосуванні препарату СПІРИВА слід дотримуватися рекомендацій лікаря.

Інгаляційний пристрій ХЕНДІХЕЙЛЕР був розроблений спеціально для капсул СПІРИВИ. Його не слід використовувати з іншими лікарськими засобами.

Інгаляційний пристрій ХЕНДІХЕЙЛЕР можна застосовувати протягом одного року, за умови використання його за призначенням.

1. Пілозахисний ковпачок.
2. Мундштук.
3. Основа.
4. Кнопка для розпилення.
5. Платформа з центральною камерою.



1. Щоб відкрити пілозахисний 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 СПРИВИ 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 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 почути або відчувати вібрацію капсули.



Вдихати поки легені не наповняться; потім якомога довше затримати дихання і в той же самий час виїняти 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 одразу 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, 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.

Передозування.

Високі дози Спіриви можуть спричинити антихолінергічні 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.

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).

З боку обміну речовин:

невідомо – зневоднення.

З боку центральної нервової системи:

нечасто – запаморочення, головний біль, порушення смакових відчуттів;

поодинокі – безсоння.

З боку органів зору:

нечасто – нечіткість зору;

поодинокі – глаукома, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку серцево-судинної системи:

нечасто – фібриляція передсердь;

поодинокі – суправентрикулярна тахікардія, тахікардія, відчуття серцебиття.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

нечасто – кашель, дисфонія, фарингіт;

поодинокі – бронхоспазм, носові кровотечі, ларингіт, синусит.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто – сухість у роті;

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

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

невідомо – карієс зубів.

З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто – висип;

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

невідомо – сухість шкіри, інфекції шкіри та утворення виразок, анафілактичні реакції.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:

невідомо – набряк суглобів.

З боку сечовидільної системи:

нечасто – затримка сечі, дизурія;

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 глаукома, запор, непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника та затримку сечі.

Інші особливі групи пацієнтів

Кількість антихолінергічних ефектів може збільшитися з віком.

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.