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 інгаляцій.

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

Фармакотерапевтична група. Інші препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів, інгаляційні засоби. 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 M_1 до M_5. У дихальних шляхах тіотропію бромід конкурентно та оборотно зв'язується з M_3-рецепторами бронхіальної гладкої мускулатури, протидіючи холінергічному (бронхозвужувальному) впливу ацетилхоліну, що призводить до розслаблення бронхіальних гладких м'язів. Ефект був дозозалежним та тривав більше 24 годин. Оскільки тіотропій є місцевим бронхоселективним N-четвертинним антихолінергиком, при інгаляційному застосуванні він

демонструє прийнятний терапевтичний діапазон до появи системних антихолінергічних ефектів.

Фармакодинамічні ефекти

Дисоціація тіотропію броміду, особливо із M_3-рецепторів, є дуже повільною. При цьому період напіввиведення значно довший, ніж у іпратропію. Дисоціація із M_2-рецепторів є швидшою, ніж із M_3, що у функціональних дослідженнях *in vitro* виявило більшу селективність (кінетично контрольовану) до субтипу рецептора M_3, ніж M_2. Було виявлено, що висока активність, дуже повільна дисоціація із рецепторів та місцева селективна дія при інгаляційному введенні клінічно корелювали зі значною та тривалою бронходилатацією у пацієнтів із ХОЗЛ та астмою.

Клінічна ефективність та безпека для пацієнтів з ХОЗЛ

Програма клінічної розробки фази III включала два однорічні, два 12-тижневі та два 4-тижневі рандомізовані подвійно 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 $ОФВ_1$ через 30 хвилин: 0,113 літра; 95 % довірчий інтервал (ДІ): від 0,102 до 0,125 літра, $p< 0,0001$). Покращення легеневої функції зберігалося упродовж 24 годин у стабільному стані порівняно з плацебо (середнє покращення $ОФВ_1$: 0,122 літра; 95 % ДІ: від 0,106 до 0,138 літра, $p< 0,0001$).

Фармакодинамічно стабільний стан був досягнутий через один тиждень.

Препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ суттєво покращив 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 СПІРИВА 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, $p< 0,0001$).

Бронходилатуючі ефекти препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ зберігалися упродовж усього однорічного періоду застосування без ознак непереносимості.

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

Задишка. Препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ суттєво знизив 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 (виміряної на основі анкети Госпіталю Святого Георгія для оцінки дихальної функції) при прийомі препарату СПІРИВА 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 подвійно сліпих плацебо-контрольованих клінічних випробувань лікування препаратом СПІРИВА 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 СПІРИВА РЕСПІМАТ призвело до зниження ризику госпіталізації через загострення ХОЗЛ (значне зниження ризику в великомасштабному дослідженні за участю пацієнтів із загостренням).

Результати сукупного аналізу результатів двох випробувань фази III та окремого аналізу додаткового дослідження за участю пацієнтів із загостренням подано 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 у пацієнтів з ХОЗЛ від помірного до дуже тяжкого ступеня

Дослідження ($N_{Спірива}$, $N_{плацебо}$)	Кінцева точка	Спірива Респімат	Плацебо	% зниження ризику (95 % ДІ)[a]	p-значення

Дослідження ($N_{Спірива}$, $N_{плацебо}$)	Кінцева точка	Спірива Респімат	Плацебо	% зниження ризику (95 % ДІ)[a]	p-значення
1-річні дослідження фази III, сукупний аналіз[d] (670, 653)	Кількість днів до першого загострення ХОЗЛ	160[a]	86[a]	29 (від 16 до 40)[b]	< 0,0001[b]
	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 IIIb за участю пацієнтів з загостренням (1939, 1953)	Кількість 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 виникне щонайменше одне загострення ХОЗЛ/ випадок госпіталізації через загострення ХОЗЛ. *В дослідженні А у 25 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося загострення до дня 112, тоді як у 25 % пацієнтів, які отримували препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ, відмічалося загострення до дня 173 (p=0,09); в дослідженні В у 25 % пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалося загострення до дня 74, тоді як у 25 % пацієнтів, які отримували препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ, відмічалося 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 під час розробки дизайну досліджень. Кінцеві точки оцінки загострення значно покращилися в окремих аналізах результатів двох однорічних досліджень.

Активно контрольоване довгострокове дослідження тіотропію

Довгострокове великомасштабне рандомізоване подвійно сліпе активно контрольоване дослідження з періодом спостереження до 3 років було проведено для порівняння ефективності та безпеки застосування препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ і СПІРИВА з інгаляційним пристроєм ХЕНДІХЕЙЛЕР (СПІРИВА) (5 711 пацієнтів отримували препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ; 5 694 пацієнти отримували препарат СПІРИВА).

Основними кінцевими точками були час до першого загострення ХОЗЛ, час до настання смерті з будь-якої причини і у піддослідженні (906 пацієнтів) – мінімальний $ОФВ_1$ (до введення дози).

Час до першого загострення ХОЗЛ під час дослідження був чисельно подібним при застосуванні препаратів СПІРИВА РЕСПІМАТ і СПІРИВА (коефіцієнт ризику (СПІРИВА РЕСПІМАТ/СПІРИВА) 0,98 з 95 % ДІ від 0,93 до 1,03). Середній показник часу до першого загострення ХОЗЛ становив 756 днів при застосуванні препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ і 719 днів при застосуванні препарату СПІРИВА.

Бронхолітичний ефект препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ зберігався впродовж 120 тижнів і був подібним до ефекту препарату СПІРИВА. Середня різниця в мінімальному $ОФВ_1$ у групі застосування препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ та групі застосування препарату СПІРИВА становила -0,010 л (95 % ДІ -0,038 до 0,018 л).

У постмаркетинговому порівняльному дослідженні TIOSPIR 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): 0,96, 95 % ДІ 0,84-1,09). Експозиція лікування становила відповідно 13 135 і 13 050 пацієнто-років.

У плацебо-контрольованих дослідженнях із відстежуванням життєвих показників до кінця запланованого періоду лікування в групі препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ зареєстровано збільшення показника смертності з будь-якої причини порівняно з групою плацебо (співвідношення показників (95 % довірчий інтервал) 1,33 (0,93, 1,92) з тривалістю лікування препаратом СПІРИВА РЕСПІМАТ 2574 пацієнто-роки; підвищення рівня смертності спостерігалося у пацієнтів з відомими порушеннями серцевого ритму. В групі препарату СПІРИВА спостерігалось зниження ризику смерті на 13 % (співвідношення ризиків, включаючи контроль життєвих показників (тіотропій/плацебо), = 0,87; 95 % ДІ від 0,76 до 0,99). Експозиція лікування препаратом СПІРИВА становила 10 927 пацієнто-років. Підвищення ризику смерті не спостерігалося в підгрупі пацієнтів із відомими порушеннями серцевого ритму в плацебо-контрольованому дослідженні препарату СПІРИВА, а також у дослідженні TIOSPIR порівняння препаратів СПІРИВА РЕСПІМАТ та СПІРИВА.

Клінічна ефективність та безпека для пацієнтів з астмою

Клінічна програма фази III для дорослих пацієнтів з персистуючою астмою включала два 1-річні рандомізовані подвійно сліпі плацебо-контрольовані дослідження за участю 907 пацієнтів з астмою (453 пацієнти, які отримували препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ), яким застосовували комбіноване лікування інгаляційним кортикостероїдом (ІКС) (≥ 800 мкг будесоніду/доба або еквівалент) та β-агоністами тривалої дії. Дослідження включали вимірювання легеневої функції та оцінку тяжких загострень як первинні кінцеві точки.

Дослідження PrimoTinA за участю пацієнтів з астмою

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

На 24 тижні середнє покращення показників пікового та мінімального $ОФВ_1$ становило 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 зберігалося 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 у пацієнтів, в яких зберігалися симптоми астми на фоні застосування 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 зі щонайменше ІКС[a]/β-агоністом тривалої дії (N=453)	Плацебо в комбінації зі 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 p-значення, отримані на основі моделі пропорційних ризиків Кокса, при врахуванні лише ефективного лікування. 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 пуасонівської регресії з використанням логарифмічної експозиції (в роках) як корекції. Процентне зниження ризику становить 100 (1 − відносний ризик).

Пацієнти дитячого віку

ХОЗЛ

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов’язання подавати результати досліджень препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ у всіх підгрупах пацієнтів дитячого віку з ХОЗЛ (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації про застосування пацієнтам дитячого віку).

Астма

Всі дослідження фази III для пацієнтів дитячого віку з персистуючою астмою (1–17 років) являли собою рандомізовані подвійно сліпі та плацебо-контрольовані випробування. Всі пацієнти отримували основне лікування, яке включало ІКС (інгаляційні кортикостероїди).

Тяжка астма

Підлітки 12–17 років

В 12-тижневе дослідження PensieTinA-asthma було зараховано 392 пацієнти (130 лікувалися препаратом СПІРИВА РЕСПІМАТ), у яких зберігалися симптоми астми на фоні отримання високої дози ІКС (інгаляційні кортикостероїди) з одним препаратом базисної терапії або середньої дози ІКС з двома препаратами базисної терапії.

Для пацієнтів віком 12–17 років висока доза ІКС становила > 800–1600 мкг будесоніду/добу або еквівалент, а середня доза ІКС (інгаляційні кортикостероїди) — 400–800 мкг будесоніду/добу або еквівалент. Крім того, пацієнти віком 12–14 років могли отримувати дозу ІКС > 400 мкг будесоніду/добу або еквівалент та щонайменше один препарат базисної терапії або ≥ 200 мкг будесоніду/добу або еквівалент та щонайменше два препарати базисної терапії.

В цьому дослідженні при застосуванні препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ як допоміжного засобу до основного лікування спостерігалось значне покращення функції легень порівняно з таким при застосуванні плацебо, проте відмінності в піковому та залишковому значеннях $ОФВ_1$ (об'єму повітря при форсованому видиху за 1 секунду) не були статистично значущими.

- На 12 тиждень середнє покращення в піковому та залишковому значеннях $ОФВ_1$ становило 0,090 л (95 % ДІ: від -0,019 до 0,198 л, p=0,1039) та 0,054 л (95 % ДІ: від -0,061 до 0,168 л, p=0,3605) відповідно.
- На 12 тиждень препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ значно покращив ранкову та вечірню максимальну швидкість видиху (МШВ) (ранкова 17,4 л/хв; 95 % ДІ: від 5,1 до 29,6 л/хв; вечірня 17,6 л/хв; 95 % ДІ: від 5,9 до 29,6 л/хв).

Діти (6–11 років)

В 12-тижневе дослідження VivaTinA-asthma було зараховано 400 пацієнтів (130 лікувалися засобом СПІРИВА РЕСПІМАТ), у яких зберігалися симптоми астми на фоні отримання високої дози ІКС з одним препаратом базисної терапії або середньої дози ІКС з двома препаратами базисної терапії. Висока доза ІКС становила > 400 мкг будесоніду/добу або еквівалент, а середня доза ІКС - 200 – 400 мкг будесоніду/добу або еквівалент.

В цьому дослідженні при застосуванні препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ як допоміжного засобу до основного лікування спостерігалось значне покращення функції легень порівняно з таким при застосуванні плацебо.

- На 12 тиждень середнє покращення пікового та залишкового значень $ОФВ_1$ становило 0,139 л (95 % ДІ: від 0,075 до 0,203 л, p< 0,0001) та 0,087 л (95 % ДІ: від 0,019 до 0,154 л, p=0,0117) відповідно.

Помірна астма

Підлітки (12–17 років)

В 1-річному дослідженні RubaTinA-asthma у 397 пацієнтів (134 лікувалися препаратом СПІРИВА РЕСПІМАТ), у яких зберігалися симптоми астми на фоні отримання середньої дози ІКС (200–800 мкг будесоніду/добу або еквівалент у пацієнтів віком 12–14 років чи 400–800 мкг будесоніду/добу або еквівалент у пацієнтів віком 15–17 років), при застосуванні препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ як допоміжного засобу до основного лікування спостерігалось значне покращення функції легень порівняно з таким при застосуванні плацебо.

Діти (6–11 років)

В 1-річному дослідженні CanoTinA-asthma у 401 пацієнта (135 лікувалися препаратом СПІРИВА РЕСПІМАТ), у яких зберігалися симптоми на фоні отримання середньої дози ІКС (200–400 мкг будесоніду/добу або еквівалент) при застосуванні препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ як допоміжного засобу до основного лікування спостерігалось значне покращення функції легень порівняно з таким при застосуванні плацебо.

Діти (1–5 років)

Одне 12-тижневе рандомізоване подвійно сліпе плацебо-контрольоване клінічне дослідження фази II/III (NinoTinA-asthma) було проведене за участю 101 дитини (31 лікувалася засобом СПІРИВА РЕСПІМАТ) з астмою, які отримували основне лікування, що включало ІКС. У 98 пацієнтів для застосування випробуваного препарату використовували портативний клапанний спейсер Aerochamber Plus Flow-Vu® з медичною маскою.

Первинною метою дослідження була оцінка безпеки, а оцінка ефективності була пошуковою метою.

Кількість та відсоток пацієнтів, які повідомили про побічні явища, незалежно від зв'язку з препаратом, наведено в таблиці 3. В групі препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ кількість побічних явищ астми була нижчою, ніж при застосуванні плацебо. Пошукова оцінка ефективності не виявила відмінностей між препаратом СПІРИВА РЕСПІМАТ та плацебо.

Таблиця 3

Кількість пацієнтів з побічними явищами, зареєстрованими у ≥ 5 пацієнтів в дослідженні NinoTinA-asthma (діти віком від 1 до 5 років)

Показник	Плацебо, N (%)	СПІРИВА РЕСПІМАТ, N (%)
Кількість пацієнтів	34 (100,0)	31 (100,0)
Пацієнтів з будь-яким НЯ	25 (73,5)	18 (58,1)
Назофарингіт	5 (14,7)	2 (6,5)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	1 (2,9)	5 (16,1)
Бронхіальна астма*	10 (29,4)	2 (6,5)
Гіпертермія	6 (17,6)	3 (9,7)

*Терміни низького рівня за MedDRA в контексті переважного терміну «бронхіальна астма»: «посилення бронхіальної астми» або «загострення бронхіальної астми»

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання подавати результати досліджень засобу СПІРИВА РЕСПІМАТ в підпопуляції педіатричних пацієнтів віком до 1 року (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації про застосування пацієнтам дитячого віку).

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 решта дози осідає в шлунково-кишковому тракті. Деякі фармакокінетичні дані, описані нижче, були отримані при застосуванні вищих доз, ніж рекомендовано для терапії.

Абсорбція. Дані щодо 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 %. Максимальна концентрація тіотропію в плазмі спостерігалася через 5–7 хвилин після інгаляції. При стабільному стані максимальний рівень тіотропію в плазмі у пацієнтів з ХОЗЛ становив 10,5 пг/мл та швидко знижувався багатостадійним чином. Стабільний стан концентрації в плазмі становив 1,60 пг/мл. Стан стабільної максимальної концентрації тіотропію в плазмі 5,15 пг/мл встановлювався через 5 хвилин після інгаляційного введення такої ж дози пацієнтам із астмою.

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

Розподіл. Препарат на 72 % зв'язується з білками плазми, об'єм розподілу становить 32 л/кг. Локальна концентрація в легенях невідома, але, зважаючи на спосіб застосування, припускається висока концентрація в легенях. Дослідження на щурах показали, що тіотропій не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр будь-яким чином.

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. Результати дослідження в умовах *in vitro* з мікросомами печінки людини та гепатоцитами людини свідчать про те, що деяка частина лікарського засобу (< 20 % дози після внутрішньовенного введення) метаболізується шляхом залежного від цитохрому P450 (CYP) залежного окислення та подальшої кон'югації глутатіону й утворення різних метаболітів у фазі II біотрансформації.

Дослідження *in vitro* на мікросомах печінки показали, що ферментативний шлях може інгібуватися інгібіторами CYP 2D6 (і 3A4) хінідином, кетоконазолом і гестоденом. Таким чином, CYP 2D6 і 3A4 беруть участь у метаболічному шляху, який відповідає за виведення меншої частини дози.

Тіотропію бромід навіть у концентраціях, що перевищують терапевтичні, не інгібує CYP 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 або 3A в мікросомах печінки людини.

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 застосування 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 тіотропію.

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 $AUC_{0-6,ss}$ або $C_{max,ss}$. 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 $C_{max,ss}$ 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 ($AUC_{0-4год}$ вищий на 82 % і C_{max} вищий на 52 %) порівняно з пацієнтами з ХОЗЛ і нормальною функцією нирок, що підтверджувалось концентрацією тіотропія в плазмі крові після інгаляцій лікарської форми сухий порошок. 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 національності. 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.

Пацієнти дитячого віку

Бронхіальна астма

Пікова та загальна експозиція (AUC та сечова екскреція) тіотропію у пацієнтів з астмою віком 6–11 років, 12–17 років та ≥18 років була порівнянною. З огляду на сечову екскрецію загальна експозиція тіотропію у пацієнтів віком від 1 до 5 років була на 52–60 % нижчою, ніж в інших вікових групах. Після коригування за площею поверхні тіла дані стосовно загальної експозиції в усіх вікових групах були порівнянними. Пацієнтам віком від 1 до 5 років для застосування препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ використовували портативний клапанний спейсер з медичною маскою.

ХОЗЛ

В програмі ХОЗЛ не брали участі пацієнти дитячого віку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Клінічні характеристики.

Показання.

ХОЗЛ

Препарат Спірива Респімат призначають для підтримуючої бронходилатуючої терапії для полегшення симптомів у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Астма

Препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ призначають для додаткової підтримуючої бронходилатуючої терапії дорослих та дітей віком від 6 років з тяжкою астмою, які перенесли одне чи більше тяжких загострень астми протягом попереднього року (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакодинаміка».)

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 астми, 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 швидкодіючі бета-2-агоністи.

Препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ не можна застосовувати як монотерапію для лікування астми. Хворі на астму повинні продовжувати приймати протизапальні лікарські засоби, наприклад інгаляційні кортикостероїди, не змінюючи дозу після введення препарату СПІРИВА 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 самою інгаляцією.

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 терапії протягом останнього року; госпіталізацією через серцеву недостатність (клас NYHA III або IV) протягом останнього року. Ці пацієнти були виключені з клінічних випробувань, оскільки можуть зазнавати антихолінергічного впливу препарату.

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

Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо неприпустимості потрапляння аерозолю в очі, оскільки це може призвести до прискорення виникнення 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 бути пов'язана із зубним карієсом у випадку довготривалої терапії.

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

СПІРИВА РЕСПІМАТ не рекомендується при муковісцидозі. У разі застосування пацієнтам із муковісцидозом препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ може посилити прояви та симптоми муковісцидозу (наприклад, серйозні небажані явища, загострення легеневих захворювань, інфекції дихальних шляхів).

Допоміжні речовини

Бензалконію хлорид може спричинити бронхолегеневу обструкцію та утруднення дихання. Пацієнти з астмою схильні до підвищеного ризику цих побічних явищ. Препарат містить 0,0011 мг бензалконію хлориду на кожну інгаляцію. Інгаляція – це доза, доступна пацієнту після її проходження через мундштука. 2 інгаляції відповідають одній терапевтичній дозі.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

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

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється тіотропію бромід з грудним молоком. Хоча дослідження на гризунах продемонстрували, що тіотропію бромід виділяється в грудне молоко лише в невеликих кількостях, застосування препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ не рекомендується під час годування груддю. Тіотропію бромід є сполукою тривалої дії. Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або щодо продовження/припинення терапії препаратом СПІРИВА 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 та роботі 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. Дорослим пацієнтам з тяжкою астмою тіотропій слід застосовувати на додачу до інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) (≥ 800 мкг будесоніду/добу або еквівалент) та щонайменше одного препарату підтримуючої терапії.

Особливі категорії пацієнтів

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

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

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

Діти

Астма

Рекомендована доза для пацієнтів віком від 6 до 17 років становить 5 мкг тіотропію у вигляді двох інгаляцій за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ один раз на добу в один і той же час доби.

Підліткам (12–17 років) з тяжкою астмою тіотропій слід застосовувати на додачу до інгаляційних кортикостероїдів (> 800–1600 мкг будесоніду/добу або еквівалент) та одного препарату підтримуючої терапії або на додачу до інгаляційних кортикостероїдів (400–800 мкг будесоніду/добу або еквівалент) з двома препаратами підтримуючої терапії.

Дітям (6–11 років) з тяжкою астмою тіотропій слід застосовувати на додачу до інгаляційних кортикостероїдів (> 400 мкг будесоніду/доба або еквівалент) та одного препарату підтримуючої терапії або на додачу до інгаляційних кортикостероїдів (200–400 мкг будесоніду/доба або еквівалент) з двома препаратами підтримуючої терапії.

Безпеку та ефективність препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ для дітей віком 6–17 років з помірною астмою не встановлено. Безпеку та ефективність препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ для дітей віком до 6 років не встановлено. Наявна інформація представлена в розділах «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика», але рекомендації стосовно дозування не можуть бути надані.

ХОЗЛ

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

Муковісцидоз

Ефективність та безпека застосування препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ не встановлені (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Цей лікарський засіб призначений тільки для інгаляційного застосування. РЕСПІМАТ – це інгалятор, який генерує спрей для інгаляції. Він призначений для використання одним пацієнтом і застосування багаторазових доз, що випускаються одним картриджем.

Пацієнтам необхідно прочитати інструкцію щодо користування інгалятором РЕСПІМАТ перед початком застосування препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ.

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

Інструкції щодо користування інгалятором РЕСПІМАТ та догляду за ним

Діти повинні застосовувати препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ за допомогою дорослого.

Пацієнту необхідно використовувати інгалятор ОДИН РАЗ НА ДОБУ.

Кожного разу при застосуванні робити ДВА ВДИХИ.

- Якщо препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ не застосовувався більше ніж 7 днів, вивільніть одну інгаляцію, направивши інгалятор вниз.
- Якщо препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ не застосовувався більше ніж 21 день, повторіть кроки 4–6 «Підготовка до використання», доки не з’явиться хмарка аерозолю. Потім повторіть кроки 4–6 ще три рази.

Як доглядати за інгалятором РЕСПІМАТ

- 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 інгалятора РЕСПІМАТ.
- За необхідності протріть зовні інгалятор РЕСПІМАТ вологою серветкою із тканини.

Коли слід придбати новий препарат СПІРИВА РЕСПІМАТ

-

- Інгалятор із препаратом СПІРИВА РЕСПІМАТ містить 60 вдихів (30 доз) при застосуванні згідно з показаннями (два вдихи один раз на добу).
- 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).
- Як тільки індикатор дози досягнув кінця червоної шкали, інгалятор із препаратом СПІРИВА РЕСПІМАТ буде автоматично заблокований – більше немає доз для вивільнення. З цього моменту повернути прозору основу буде неможливо.
- Не пізніше ніж через три місяці після першого використання інгалятор із препаратом СПІРИВА РЕСПІМАТ необхідно викинути, навіть якщо не весь розчин було використано.

Підготовка до першого використання

1. Від’єднайте прозору основу · Ковпачок повинен бути закритим. · Натисніть на запобіжник і в той же час іншою рукою витягніть прозору основу.	

2. Вставте картридж · Вставте вузький кінець картриджа в інгалятор. · Поставте картридж на тверду поверхню та ретельно натисніть, поки він не стане на місце (до характерного клацання).	
3. Вставте прозору основу. · Вставте прозору основу назад на місце до характерного клацання.	
4. Поверніть · Ковпачок повинен бути закритим. · Поверніть прозору основу у напрямку стрілок, вказаних на етикетці, до клацання (половина оберту).	
5. Відкрийте · Відкрийте ковпачок повністю.	
6. Натисніть · Направте інгалятор СПІРИВА РЕСПІМАТ донизу. · Натисніть кнопку для вивільнення дози. · Закрийте ковпачок. · Повторіть кроки 4–6, доки не з’явиться хмарка аерозолю. · **Після появи хмарки аерозолю** повторіть ще три рази кроки 4–6.	КРОКИ 4-6

Щоденне застосування

ПОВЕРНІТЬ · Ковпачок повинен бути закритим. · **ПОВЕРНІТЬ** прозору основу у напрямку стрілок, вказаних на етикетці, до клацання (половина оберту).	
ВІДКРИЙТЕ · **ВІДКРИЙТЕ** ковпачок повністю.	

НАТИСНІТЬ · Зробіть повний повільний видих. · Охопіть щільно губами мундштук, не закриваючи вентиляційного отвору. Спрямуйте інгалятор на задню стінку глотки. · Під час виконання повільного глибокого вдиху через рот **НАТИСНІТЬ** кнопку вивільнення дози та продовжуйте повільно вдихати поки це буде комфортно. · Затримайте дихання на 10 секунд або настільки, наскільки це буде комфортно. · Повторіть кроки **Поверніть, Відкрийте, Натисніть,** щоб отримати загалом 2 інгаляції. · Закрийте ковпачок до наступного використання інгалятора.	2 ВДИХИ ОДИН РАЗ НА ДЕНЬ

_

Діти.

Астма

Безпеку та ефективність препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ для дітей віком до 6 років не встановлено (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Спосіб застосування та дози»).

ХОЗЛ

Досвіду застосування препарату СПІРИВА РЕСПІМАТ дітям (віком до 18 років) немає.

Передозування.

Високі дози препарату можуть викликати антихолінергічні ознаки та симптоми.

Однак не спостерігалося 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 спостерігалося після 14 днів застосування при дозуванні до 40 мкг тіотропію, розчину для інгаляцій, у здорових добровольців, за винятком явного зменшення виділення слини після 7 днів 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 випробувань за участю хворих на ХОЗЛ (3 282 пацієнти) та 12 плацебо-контрольованих клінічних випробувань за участю дорослих пацієнтів та пацієнтів дитячого віку, хворих на астму (1930 пацієнтів), з періодами лікування від чотирьох тижнів до одного року.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій:

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

Таблиця 4

Системно-органний клас /термін переважного вживання за класифікацією MedDRA	**Частота**	
	ХОЗЛ	**Астма**
Порушення з боку обміну речовин та харчування		
Зневоднення	Невідомо	Невідомо
Порушення з боку нервової системи		
Запаморочення	Нечасто	Нечасто
Головний біль	Нечасто	Нечасто
Порушення сну	Поодинокі	Нечасто
Порушення з боку органів зору		
Глаукома	Поодинокі	Невідомо
Підвищення внутрішньоочного тиску	Поодинокі	Невідомо
Нечіткість зору	Поодинокі	Невідомо
Порушення з боку серцево-судинної системи		
Фібриляція передсердь	Поодинокі	Невідомо
Відчуття серцебиття	Поодинокі	Нечасто
Суправентрикулярна тахікардія	Поодинокі	Невідомо
Тахікардія	Поодинокі	Невідомо
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння		
Кашель	Нечасто	Нечасто
Фарингіт	Нечасто	Нечасто
Дисфонія	Нечасто	Нечасто
Носові кровотечі	Поодинокі	Поодинокі
Бронхоспазм	Поодинокі	Нечасто
Ларингіт	Поодинокі	Невідомо
Синусит	Невідомо	Невідомо
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		

Сухість у роті	Часто	Нечасто
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 кишечнику, що включає паралітичну непрохідність кишечнику	Невідомо	Невідомо
Нудота	Невідомо	Невідомо
Порушення з боку шкіри, підшкірних тканин та імунної системи		
Висипання	Нечасто	Нечасто
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
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини		
Набряк суглобів	Невідомо	Невідомо
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів		
Затримка сечі	Нечасто	Невідомо
Розлади сечовипускання	Нечасто	Невідомо
Інфекція сечовивідних шляхів	Поодинокі	Поодинокі

Опис окремих побічних реакцій

У ході контрольованих клінічних досліджень за участю пацієнтів із ХОЗЛ частими небажаними явищами, що асоціюються з антихолінергічним впливом, були такі, як сухість у ротовій порожнині. Вони виникали приблизно у 2,9 % пацієнтів. У хворих на астму частота сухості у ротовій порожнині склала 0,83 %.

У ході 7 клінічних випробувань за участю хворих на ХОЗЛ сухість у ротовій порожнині стала підставою для дострокового виходу із дослідження 3 із 3 282 пацієнтів, які отримували тіотропій (0,1 %). У ході 12 клінічних випробувань за участю хворих на астму жодного випадку дострокового виходу із дослідження через сухість у ротовій порожнині зафіксовано не було (1930 пацієнтів).

Серйозні побічні реакції, що асоціюються з антихолінергічним впливом, включають глаукому, запор, непрохідність кишечнику, що включає паралітичну непрохідність кишечнику та затримку сечі.

Пацієнти дитячого віку

База даних з безпеки включає 560 пацієнтів дитячого віку (296 пацієнтів віком 1–11 років та 264 пацієнти віком 12–17 років), які взяли участь в 5 плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях, в яких періоди лікування варіювалися від 12 тижнів до одного року. Частота, тип і тяжкість небажаних реакцій у пацієнтів дитячого віку подібні таким у дорослих.

Інші категорії пацієнтів.

Посилення антихолінергічного впливу препарату може розвиватися зі збільшенням віку пацієнта.

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 їх законним представником слід повідомити 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. 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

або

Берінгер Інгельхайм Еспана, СА/

Boehringer Ingelheim Espana, SA.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бінгер Штрассе 173, 55216 Інгельхайм на Рейні, Німеччина/

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

або

Прат де ла Риба, 50, 08174 Сант Кугат дел Валлес (Барселона), Іспанія/

Prat de la Riba, 50, 08174 Sant Cugat del Valles (Barcelona), Spain.