

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Спірива®

(SPIRIVA®)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: тіотропію бромід; 3-окса-9-азоніатрицикло [3.3.1.0^{2,4}]нонан, 7-[[гідроксиди-2-тієнілацетил) окси]-9,9-диметил-, бромід моногідрат, (1 α , 2 β , 4 β , 5 α , 7 β);

основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули розміром 3, що містять білий порошок; оболонка капсул: світло-зелені, непрозорі, з відтиском символу компанії "T1 01" чорного кольору;

склад: 1 капсула містить тіотропіюброміду моногідрату 22,5 мкг, що відповідає 18 мкг тіотропію;

допоміжна речовина: лактоза.

Форма випуску. Капсули з порошком для інгаляцій в комплекті з пристроєм ХендіХейлер®.

Фармакотерапевтична група. Проти астматичний засіб, що застосовується інгаляційно. АТС: R03B B04.

Фармакологічні властивості. Тіотропіум є специфічним антихолінергічним агентом тривалої дії. Тіотропіум має подібну спорідненість з підтипами мускаринових рецепторів M₁ до M₅. У дихальних шляхах інгібіція M₃-рецепторів приводить до розслаблення гладкої мускулатури. Конкурентний та зворотний антагонізм був продемонстрований на рецепторах людського та тваринного походження. В до клінічних дослідженнях *in vitro* та *in vivo* бронхопротективний ефект був дозозалежний та тривав більше 24 годин. Тривалість ефекту, певно, зумовлена дуже повільним вивільненням із M₃-рецепторів, що проявляє період напіврозпаду, і є значно довшим, ніж спостерігався з іпратропіумом. Як N-четвертинний антихолінергік, тіотропіум є місцево (бронхо-) селективним при інгаляційному застосуванні, він демонструє прийнятний терапевтичний діапазон до виявлення системних антихолінергічних ефектів. Дисоціація із M₂-рецепторів є швидшим, ніж M₃ в функціональному дослідженні *in vitro*. M₃ – більше прийнятний (кінетично контрольований) рецептор підтипу селективності, ніж M₂. Висока ефективність та повільна дисоціація з рецепторами клінічно корелювали зі значною та тривалою бронходилатацією у пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ). Бронходилатація після інгаляції тіотропіумом є в першу чергу місцевим ефектом на дихальні шляхи, щоне є системним. В рандомізованих, подвійних-сліпих клінічних дослідженнях застосування Спіриви® один раз в день відмічено значне покращання функції легень (збільшення об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та форсованої життєвої ємкості легень) протягом 30 хвилин після першої дози, ефект тривав 24 години. Фармакодинамічний стабільний стан досягався протягом одного тижня.

Згідно з щоденним вимірюванням Спірива® значно покращила ранкову та вечірню максимальну швидкість видиху.

Шість тривалих досліджень застосування Спіриви® показали, що покращання функції легень зберігається без ознак толерантності.

Рандомізоване, плацебо-контрольоване клінічне випробування у 105 пацієнтів з ХОЗЛ продемонструвало, що бронходилатація триває протягом 24-годинного інтервалу дозування у порівнянні з плацебо. При цьому не враховувалося, призначалася Спірива® вранці чи увечері.

В довготривалих дослідженнях (шестимісячне та річне) були досягнуті такі результати:

Спірива® значно зменшила задишку; покращання стану утримувалося протягом всього періоду лікування;

Спірива® значно зменшила кількість загострень ХОЗЛ та припиняє виникнення першого загострення у порівнянні з плацебо;

Спірива® значно покращила якість життя, що стосується здоров'я; покращання утримувалося протягом всього періоду лікування.

Річне плацебо-контрольоване дослідження показало, що Спірива® значно скоротила кількість госпіталізованих пацієнтів з загостреннями ХОЗЛ та затримала час першої госпіталізації.

Фармакокінетика. Тіотропіум є четвертинною амонієвою сполукою, що важко розчиняється у воді. Тіотропіум застосовується у вигляді сухого порошку для інгаляцій. Як правило, при інгаляційному способі застосування більша частина дози, що вивільняється, осідає у шлунково-кишковому тракті та в меншому об'ємі – у легенях. Фармакокінетичні дані, наведені нижче, були отримані при застосуванні доз, що перевищують терапевтичні.

Абсорбція. Після інгаляції сухого порошку у молодих здорових добровольців абсолютна біодоступність становила 19,5%. Це підтверджує, що фракція, що досягає легені, є високобіодоступною. Виходячи з хімічної структури сполуки (четвертинна амонієва сполука), припускається, що тіотропіум погано абсорбується з шлунково-кишкового тракту. З цієї ж причини одночасне вживання їжі не впливає на абсорбцію тіотропіуму. Абсолютна біодоступність розчину тіотропіуму для орального застосування становить 2-3%. Максимальна концентрація тіотропіуму в плазмі спостерігається через п'ять хвилин після інгаляції.

Розподіл. 72% препарату зв'язується з білками плазми. Препарат демонструє об'єм розподілу 32 л/кг. При стабільному стані максимальний рівень тіотропіуму в плазмі у пацієнтів з ХОЗЛ становить 17-19 пг/мл при визначенні через п'ять хвилин після інгаляції дози 18 мкг і швидко знижується багатостадійним чином. Усталений стан концентрації в плазмі становить 3-4 пг/мл. Локальна концентрація в легенях невідома, але, виходячи зі способу застосування, припускається значно висока концентрація в легенях. Дослідження у щурів показали, що тіотропіум не проникає через гематоенцефалічний бар'єр в значному об'ємі.

Біо трансформація. Ступінь біо трансформації – малий. Це очевидно з сечовиділення 74% незмінної субстанції після внутрішньо венного застосування. Тіотропіум, як складний ефір, неферментативно розпадається до спиртового N-метилскопіну і дитієнілглікольової кислоти, які незв'язуються з мускариновими рецепторами.

Елімінація. Кінцевий елімінаційний період напіврозпаду відбувається на 5-6 день після інгаляції. Загальний кліренс становить 880 мл/хв. після внутрішньо венного застосування з внутрішньо індивідуальною варіабельністю 22%. При внутрішньо венному застосуванні тіотропіум здебільшого виводиться в незмінному стані з сечею (74%). Після інгаляції сухим порошком виділення з сечею становить 14% дози, залишок не абсорбується кишечником і виводиться з калом. Ренальний кліренс тіотропіуму перевищує кліренс креатиніну, що вказує на виділення в сечу. Після постійної щоденної інгаляції у пацієнтів з ХОЗЛ фармакокінетичний усталений стан досягався через 2-3 тижні без наступної кумуляції.

Лінійність/не лінійність. Тіотропіум продемонстрував лінійні фармакокінетичні властивості в терапевтичному діапазоні як після внутрішньо венного застосування, так і після інгаляції сухим порошком.

Фармакокінетика у пацієнтів похилого віку. Як і для всіх інших лікарських засобів, які здебільшого виводяться з сечею, застосування тіотропіуму у пацієнтів похилого віку пов'язане зі зниженням

ренального кліренсу як наслідок зниження ренальної функції (326 мл/хв. у пацієнтів з ХОЗЛ < 58 років у порівнянні з 163 мл/хв. у пацієнтів з ХОЗЛ > 70 років). Виділення тіотропіуму в сечу після інгаляції зменшується від 14% (у молодих здорових добровольців) до 7% (у пацієнтів з ХОЗЛ), однак, концентрація в плазмі суттєво не змінюється у пацієнтів з ХОЗЛ похилого віку у порівнянні з між- та внутрішньо індивідуальною варіабельністю (43% збільшення в AUC_{0-4r} після інгаляції сухим порошком).

Фармакокінетика у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Спільно з іншими лікарськими засобами, які здебільшого виводяться з сечею, ниркова недостатність пов'язана зі збільшенням концентрації препарату в плазмі та зниженням кліренсу як після внутрішньо венної інфузії, так і після інгаляції сухим порошком. При незначних порушеннях функції нирок (CL_{CR} 50-80 мл/хв), що часто спостерігаються у пацієнтів похилого віку, злегка підвищується концентрація тіотропіуму в плазмі (39% збільшення в AUC_{0-4r} після внутрішньо венної інфузії). У пацієнтів з ХОЗЛ з нирковою недостатністю, від помірної до тяжкої (CL_{CR} < 50 мл/хв), внутрішньо венне застосування тіотропіуму приводить до подвоєної концентрації в плазмі (82% збільшення в AUC_{0-4r}), теж саме підтверджено концентрацією в плазмі після інгаляції сухим порошком.

Фармакокінетика у пацієнтів з порушеннями функції печінки. Печінкова недостатність не має ніякого відносного впливу на фармакокінетику тіотропіуму. Тіотропіум здебільшого виділяється шляхом ренальної елімінації (74% у молодих здорових добровольців) та шляхом простого не ферментативного розщеплення ефіру дофармакологічно неактивних продуктів.

Показання для застосування. Спірива® призначається для підтримуючої терапії пацієнтам з хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ), що включають хронічний бронхіт та емфізему; для підтримуючої терапії задишки, зумовленої ХОЗЛ, та профілактики загострення захворювання.

Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза Спіриви® складається з однієї інгаляції вмісту однієї капсули в день за допомогою інгаляційного пристрою ХендіХейлера®.

Інгаляцію слід робити в один і той же час доби.

Капсули Спіриви® не слід ковтати.

Пацієнти похилого віку можуть приймати Спіриву® згідно з рекомендованою дозою.

Пацієнти з нирковою недостатністю можуть приймати Спіриву® згідно з рекомендованою дозою. Як і з іншими лікарськими засобами, які здебільшого виділяються нирками, застосування Спіриви повинно бути під медичним контролем у пацієнтів з нирковою недостатністю, від помірної до тяжкої.

Пацієнти з печінковою недостатністю можуть приймати Спіриву® згідно з рекомендованою дозою.

Виходячи з того, що досвід застосування Спіриви® у дітей відсутній, препарат рекомендується для застосування тільки у дорослих.

Інструкція по застосуванню.

Пристрій ХендіХейлер® був розроблений спеціально для Спіриви®. Його не слід використовувати з іншими медикаментами.

Ви можете застосовувати Ваш ХендіХейлер® протягом одного року, використовуючи його за призначенням.

1. Пило захисний ковпачок.

<p>2. Мундштук.</p> <p>3. Основа.</p> <p>4. Кнопка для розпилення.</p> <p>5. Платформа з центральною камерою.</p>
<p>Відкрити пило захисний ковпачок, піднявши його угору.</p> <p>Потім відкрити мундштук.</p>
<p>Вилучити капсулу Спіриви із блістера (безпосередньо перед застосуванням) та розмістити її в центр мембрани, як показано на малюнку. Немає значення якою стороною помістити капсулу в камеру.</p>
<p>Закрити мундштук щільно до клацання, залишити пило захисний ковпачок відкритим.</p>
<p>Тримати ХендіХейлер® мундштуком угору і натиснути кнопку для розпилення до упору один раз і відпустити.</p> <p>Це робить отвори в оболонці капсули та дозволяє лікам вивільнитися, коли ви вдихаєте.</p>
<p>Повністю видихніть</p> <p>Важливо: будь ласка, уникайте видихати в мундштук у будь-який час.</p>
<p>Підняти пристрій ХендіХейлер® до рота та охопити щільно губами мундштук. Тримати голову прямо і вдихнути повільно і глибоко, але таким чином, щоб чути вібрацію капсули.</p> <p>Вдихати, доки легені не наповняться; потім якомога довше затримати дихання і в той же самий час вийняти мундштук з рота.</p> <p>Поновити дихання.</p> <p>Повторити дії, зазначені на малюнках 5 і 6 один раз - це повністю випорожнить капсулу.</p>
<p>Відкрити мундштук знову. Витягти використану капсулу і викинути.</p> <p>Закрити мундштук і пило захисний ковпачок для зберігання пристрою ХендіХейлер®.</p>
<p>Чистити пристрій ХендіХейлер® один раз в місяць.</p> <p>Відкрити пило захисний 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 пило захисний ковпачок, мундштук і основу відкритими. Просушування на повітрі займає 24 години, отже, очищення треба починати відразу після використання, щоб пристрій був готовий до наступного застосування.</p> <p>При необхідності мундштук можна очистити зовні за допомогою вологої, але не мокрої тканини.</p>
<p>Розкриття блістера</p> <p>Відділити смуги (стріпи) блістера, розірвавши уздовж перфорації.</p>
<p>Розкрити (безпосередньо перед використанням) до напису «СТОП»</p>
<p>Вийняти капсулу.</p>

Капсули ані в блістері, анів інгаляторі не повинні зазнавати впливу екстремальних температур, а саме: впливу сонячного світла та нагрівання.

Побічна дія. Побічні дії, що описані нижче, стосуються застосування Спіриви® та засновані на прийнятних обґрунтуваннях, що підтверджують причинний зв'язок. Частота побічних ефектів, наведених нижче, вказує на побічні дії, не беручи до уваги оцінку причинного зв'язкув кожному окремому випадку. Інформація ґрунтується на даних чотирьох клінічних випробувань, що включали 906 пацієнтів, які приймали Спіриву® протягом одного року.

Шлунково-кишковий тракт:

14%: сухість у роті, звичайно незначна, яка проходить при продовженні лікування;

> 1% і < 10%: запор.

Респіраторна система:

> 1% і < 10%: кашель імісцеве подразнення, що включає подразнення гортані (як і при іншомуінгаляційному лікуванні).

Серцево-судинна система:

> 0,1% і < 1%: тахікардія.

Крім того, повідомляли про поодинокі випадки суправентрикулярної тахікардії і фібриляції передсердя, щопов'язані з прийомом тіотропіуму, звичайно у чутливих пацієнтів.

Сечостатева система:

> 0,1% і < 1%: утруднене сечовипускання і затримка сечі (у чоловіків зі сприятливими факторами).

Алергічні реакції:

> 0,1% і < 1%: реакціїгіпер чутливості, що включають поодинокі випадки ангіо невротичного набряку.

Більшість вищевказаних побічних реакцій можуть бути пов'язані з антихолінергічними властивостямиСпіриви®. Можуть виникнути такі антихолінергічні реакції, як нечіткість зору і гостра глаукома.

Як і при будь-якій іншій інгаляційній терапії, може виникнути бронхоспазм, викликаний інгаляцією.

Протипоказання. Інгаляційний порошокСпірива® протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до атропіну або його похідних (наприклад, до іпратропіуму або окситропіуму) або доінших компонентів препарату.

Передозування. Високі дози Спіриви® можуть призвести до антихолінергічних симптомів.

Проте системні антихолінергічніпобічні ефекти були відсутні після одиначної дози аж до 282 мкг тіотропіуму уздорових добровольців.

Білатеральний кон'юнктивіт в доповнення до сухості уроті спостерігався у здорових добровольців після інгаляції 141 мкг тіотропіуму вдень, при продовженні лікування кон'юнктивіт минає.

В дослідженнях багаторазового дозування у пацієнтів з ХОЗЛ застосування максимальної добової дози 36 мкг тіотропіуму протягом 4тижнів привело тільки до такого побічного ефекту, як сухість у роті.

Гостра інтоксикація при пероральному прийомі капсул тіотропіуму – малоймовірна через низьку оральнубіодоступність.

Особливості застосування.

Вагітність і лактація. Клінічні дані стосовно прийому Спіриви® під час вагітності відсутні. До клінічні дослідження не виявили прямого або опосередкованого впливу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи та постнатальний розвиток.

Клінічні дані стосовно прийому Спіриви® в період лактації відсутні. Випробування на гризунах показали, що невелика кількість тіотропіуму виділяється в грудне молоко.

Таким чином, Спіриву® не слід застосовувати під час вагітності та в період лактації без оцінки співвідношення користі, що передбачається, та можливого ризику по відношенню до плода або дитини.

Спірива® є бронходилататором, який призначається один раз на день для підтримуючої терапії, і не призначений для початкового лікування гострих нападів бронхоспазму.

Безпосередньо після інгаляції Спіриви® можуть виникнути реакції гіперчутливості.

Як і інші антихолінергічні препарати, Спірива® має застосовуватися з обережністю у пацієнтів з закрито кутовою глаукомою, гіперплазією передміхурової залози або обструкцією шийки сечового міхура.

Інгаляційні препарати можуть викликати інгаляційно-індукований бронхоспазм.

Як і для всіх інших лікарських засобів, які здебільшого виводяться з сечею, застосування Спіриви® має відбуватися під медичним контролем у пацієнтів з нирковою недостатністю, від помірної до тяжкої ($CL_{CR} < 50$ мл/хв).

Пацієнти мають бути проінструктовані щодо правильного застосування Спіриви® капсул. Необхідно звернути увагу пацієнтів на недопустимість потрапляння порошку в очі. Ознаками закрито кутової глаукоми можуть бути біль або дискомфорт в очах, неясність зору, відчуття появи ореола 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 негайно звернутися по спеціалізовану медичну допомогу. Лікування краплями для очей, що викликають звуження зіниці, не вважається ефективним.

Спіривою® не слід користуватися більше одного разу на день.

Спірива® капсули мають застосовуватися тільки з пристроєм ХендіХейлер®.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Застосування Спіриви® у поєднанні з іншими лікарськими засобами, що містять антихолінергіки, не досліджувалося і, отже, не рекомендується.

Незважаючи на те, що формальні дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися, інгаляційний порошок тіотропіуму застосовувався сумісно з іншими препаратами (симпатоміметичні бронходилататори, метилксантини, оральні і інгаляційні стероїди, що застосовують в лікуванні ХОЗЛ) без побічних реакцій.

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

зберігання –24 місяці. Після першого розкриття смуги (стріпа) блистера використати протягом 9 днів.