

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

СПИРИВА®

Регистрационный номер: П №014410/01 от 19.11.2007

Торговое (патентованное) название: Спирива®

Международное непатентованное название:

тиотропия бромид

Лекарственная форма: капсулы с порошком для ингаляций

Состав

1 капсула содержит активного вещества:

тиотропия 18 мкг

равное 22.5 мкг тиотропия бромид моногидрата (= тиотропия бромид)

Вспомогательные вещества: моногидрат лактозы

Описание

Твердые желатиновые капсулы, размер 3, светло-зеленовато-голубого цвета, непрозрачные, с надпечаткой символа компании и Т101 черными чернилами. Содержимое капсул - белый порошок.

Фармакотерапевтическая группа: М-холиноблокатор.

Код АТС: R03BB04

Фармакологические свойства

Тиотропий - антимускариновый препарат продолжительного действия, в клинической практике часто называемый антихолинергическим средством. Он обладает одинаковым сродством к различным подтипам мускариновых рецепторов от М1 до М5. Результатом ингибирования М3-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 часов. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленной диссоциацией от М3-рецепторов, по сравнению с ипратропиумом. При ингаляционном способе введения тиотропий как N-четвертичное антихолинергическое средство, оказывает местный избирательный эффект, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных антихолинергических побочных эффектов. Диссоциация от М2-рецепторов происходит быстрее, чем от М3. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Бронходилатация после ингаляции тиотропия является следствием местного, а не системного эффекта.

Было показано, что Спирива значительно увеличивает функцию легких (объем форсированного выдоха в 1 секунду ОФВ1, жизненную емкость легких ЖЕЛ) спустя 30 минут после однократной дозы на протяжении 24 часов. Фармакодинамическое равновесие достигалось в течение первой недели, а выраженный бронходилатирующий эффект наблюдался на 3 день. Спирива значительно увеличивает утреннюю и вечернюю пиковую потоковую скорость выдоха, измеряемую больными. Бронходилатирующий эффект Спиривы, оцениваемый на протяжении года, не выявил проявлений толерантности.

Спирива значительно снижает число обострений ХОБЛ, и увеличивает период до момента первого обострения по сравнению с плацебо.

Спирива значительно улучшает качество жизни. Это улучшение наблюдается на протяжении всего периода лечения.

Было показано, что Спирива значительно снижает количество случаев госпитализации, связанной с обострением ХОБЛ и увеличивает время до момента первой госпитализации.

Фармакокинетика.

Тиотропий - четвертичное аммониевое соединение, умеренно растворимое в воде.

Всасывание. При ингаляционном способе введения абсолютная биодоступность тиотропия составляет 19.5%, свидетельствуя о том, что фракция препарата, достигающая легкие, высоко биодоступна. Исходя из химической структуры соединения (четвертичное аммониевое соединение) тиотропий плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. По этой же причине прием пищи не влияет на абсорбцию тиотропия. Прием растворов тиотропия внутрь имеет абсолютную биодоступность равную 2-3%. Максимальная концентрация тиотропия в плазме крови после ингаляции достигается через 5 минут. Распределение. 72% от принятой дозы препарата связывается с белками плазмы и объем распределения равен 32 Л/кг. На стадии динамического равновесия пиковая концентрация тиотропия в плазме крови у пациентов с ХОБЛ составляет 17-19 пг/мл через 5 минут после ингаляции порошка в дозе 18 мкг и быстро снижается. На стадии равновесия концентрации в плазме крови составляли 3-4 пг/мл. Исследования показали, что тиотропий не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация. Степень биотрансформации незначительна. Это подтверждается тем, что после внутривенного введения препарата здоровым молодым добровольцам, в моче обнаруживается 74% неизменной субстанции. Тиотропий расщепляется неферментным способом до алкоголь N-метилскопина и дитиенилгликолиевой кислоты, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

При исследованиях показано, что препарат (< 20% от дозы после внутривенного применения) метаболизируется цитохромом P450, этот процесс зависит от оксидации и последующей конъюгации с глутатионом с образованием различных метаболитов. Нарушение метаболизма может иметь место при использовании ингибиторов CYP 450 2D6 и 3A4 (хинидина, кетоконазола и гестодена). Таким образом, CYP450 2D6 и 3A4 включаются в метаболизм препарата. Тиотропий даже в сверхтерапевтических концентрациях не ингибирует цитохром P450, 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в микросомах печени человека.

Выведение. Терминальный период полувыведения тиотропия после ингаляции составляет 5-6 дней. Общий клиренс при внутривенном введении здоровым молодым добровольцам составляет 880мл/мин, при индивидуальной вариабельности 22%. Тиотропий после внутривенного введения в основном выводится почками в неизменном виде (74%). После ингаляции сухого порошка почечная экскреция составляет 14% от дозы, оставшаяся неабсорбированная часть, выводится через кишечник. Почечный клиренс тиотропия превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о канальцевой секреции препарата. После длительного приема препарата однократно в сутки пациентами с ХОБЛ, фармакокинетическое равновесие достигается спустя 2-3 недели, при этом не наблюдается аккумуляции в дальнейшем.

Тиотропий имеет линейную фармакокинетику в терапевтических пределах после внутривенного введения и ингаляции сухого порошка.

Пожилые больные: У пожилых больных наблюдается снижение почечного клиренса тиотропия (326 мл/мин у пациентов с ХОБЛ до 58 лет, до 163 мл/мин у пациентов с ХОБЛ старше 70 лет), что может быть объяснено снижением функции почек. После ингаляции экскреция тиотропия с мочой снижается с 14% (здоровые молодые добровольцы) до 7% (больные с ХОБЛ), однако плазменная концентрация значительно не менялась у пожилых пациентов с ХОБЛ, если учитывать меж- и внутрииндивидуальную вариабельность (43% повышение в AUC₀₋₄ после ингаляции сухого порошка).

Пациенты с нарушенной функцией почек: Так же как и в случае других средств, экскретируемых в основном почками, снижение функции почек приводило к повышению концентрации лекарства в плазме крови и снижению почечного клиренса после внутривенного введения и ингаляционного приема. При легкой степени снижения почечной функции (клиренс креатинина 50-80 мл/мин), часто наблюдаемой у пожилых больных, повышение концентрации тиотропия в плазме крови незначительно (39% повышение AUC₀₋₄ после внутривенного введения). У больных с ХОБЛ со

средней или выраженной степенью снижения почечной функции (клиренс креатинина < 50мл/мин) после внутривенного введения тиотропия наблюдалось двойное увеличение его концентрации в плазме крови (82% повышение AUC₀₋₄), по сравнению с концентрациями в плазме крови, определяемыми после ингаляционного введения сухого порошка.

Пациенты с нарушенной функцией печени: Предполагается, что печеночная недостаточность не будет оказывать значительного влияния на фармакокинетику тиотропия, так как тиотропий в основном выводится почками и образование фармакологически неактивных метаболитов не связано с энзимным процессом.

Показания

Спирива показана в качестве поддерживающей терапии у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему (поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

Противопоказания

Повышенная чувствительностью к атропину или его производным (например, ипратропию или окситропию) или к другим компонентам препарата; в 1-й триместр беременности; дети до 18 лет.

С осторожностью

Закрывугольная глаукома, гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря.

Беременность и лактация

Спириву следует применять беременным и кормящим женщинам, только в том случае, если ожидаемая польза превышает любой возможный риск для плода или новорожденного.

Способ применения и дозы

Ингаляционно.

При использовании Спиривы в виде ингаляций с помощью прибора ХандиХалер[®] рекомендуется применять одну капсулу в сутки в одно и то же время.

Препарат не нужно глотать.

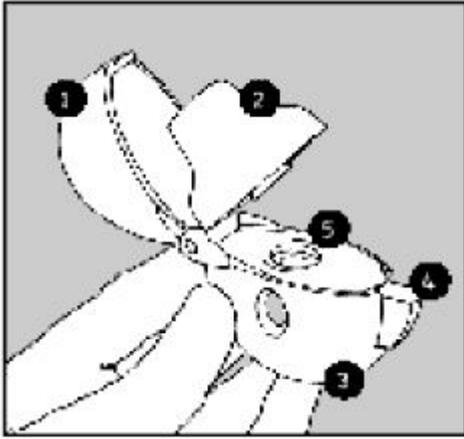
Пожилые больные должны принимать Спириву в рекомендуемых дозах. Пациенты с нарушенной функцией почек могут использовать Спириву в рекомендуемых дозах. Однако необходимо тщательное наблюдение за больными с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью получающими Спириву (как и в случае с другими препаратами, экскретирующимися в основном почками). Пациенты с печеночной недостаточностью могут принимать Спириву в рекомендуемых дозах.

Инструкция по применению прибора ХандиХалер[®]

Прибор ХандиХалер[®] был специально разработан для Спиривы. Он не должен использоваться для приема других медикаментов. Вы можете использовать Ваш ХандиХалер[®] в течение одного года.

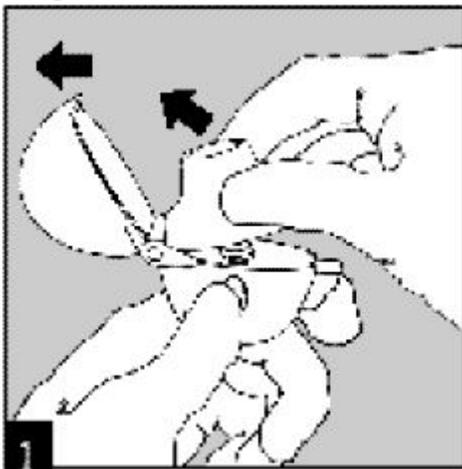
Прибор ХандиХалер[®] включает в себя:

1. пылезащитный колпачок;
2. мундштук;
3. основание;
4. прокалывающую кнопку;
5. центральную камеру.

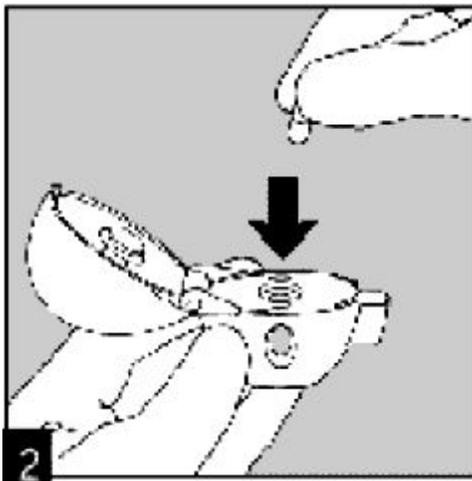


Использование прибора ХандиХалер

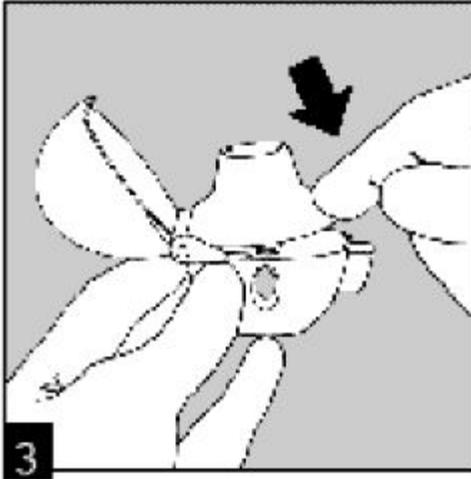
Открыть пылезащитный колпачок, подняв его вверх. Затем открыть мунштук.



Достать капсулу Спиривы из блистера (непосредственно перед использованием) и положить ее в центральную камеру, как показано на рисунке. Не имеет значение, какой стороной капсула помещается в камеру.



Плотно закрыть мунштук до момента щелчка, пылезащитный колпачок оставить открытым.



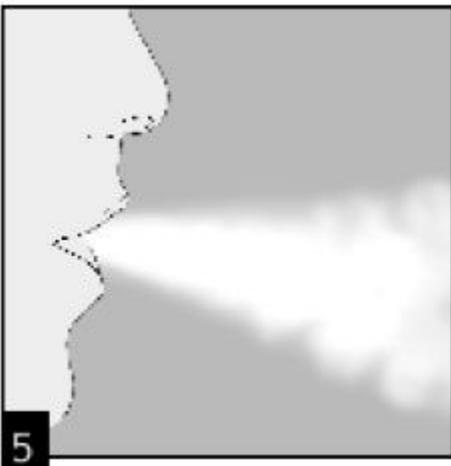
Держа ХандиХалер® мундштуком вверх, нажать прокалывающую кнопку один раз до конца и затем отпустить.

Таким образом, образуется отверстие, через которое препарат высвобождается из капсулы во время вдоха.



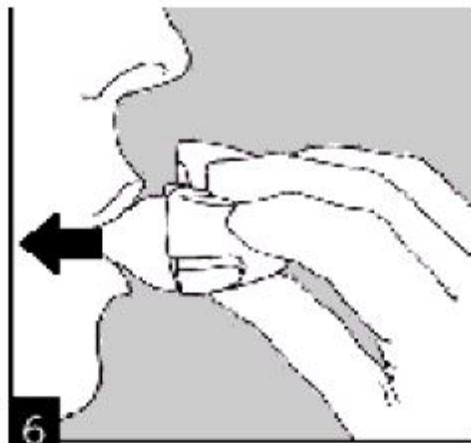
Полностью выдохните.

Внимание: никогда не выдыхайте в мундштук.

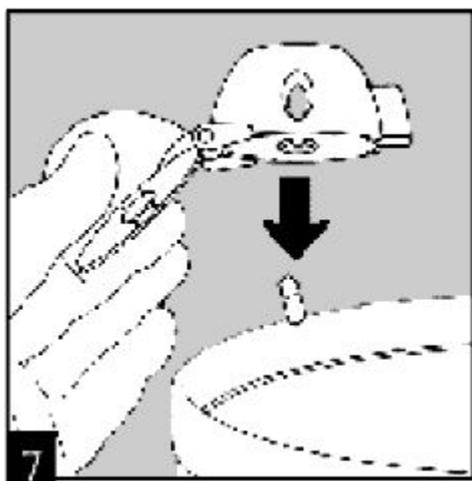


Возьмите ХандиХалер® в рот и плотно сожмите губы вокруг мундштука. Держа голову прямо, вдыхайте медленно и глубоко, но в тоже время с достаточной силой, чтобы услышать вибрацию капсулы. Делайте вдох до полного заполнения легких; затем задержите дыхание до ощущения дискомфорта, одновременно вынимая ХандиХалер® изо рта. Снова продолжайте дышать спокойно.

Повторите процедуру, что приведет к полному опустошению капсулы.

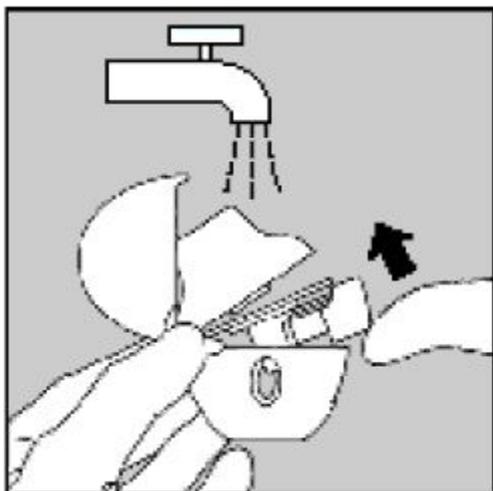


Снова откройте мундштук. Достаньте и выбросьте использованную капсулу. Закройте мундштук и пылезащитный колпачок.



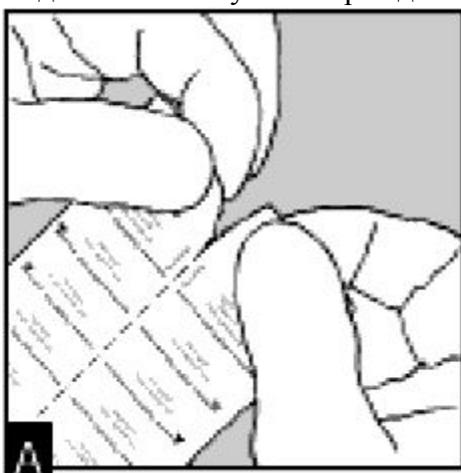
Чистку ХандиХалера® проводите раз в месяц.

Откройте мундштук и пылезащитный колпачок. Затем откройте основание прибора, подняв прокалывающую кнопку. Тщательно промойте ингалятор в теплой воде до полного удаления порошка. ХандиХалер® оботрите бумажным полотенцем и с открытыми мундштуком, основанием и пылезащитным колпачком оставьте сохнуть на воздухе в течение 24 часов. После чистки прибора согласно инструкции, он будет готов к следующему использованию. В случае необходимости наружная поверхность мундштука может быть очищена с помощью влажной, но не мокрой ткани.

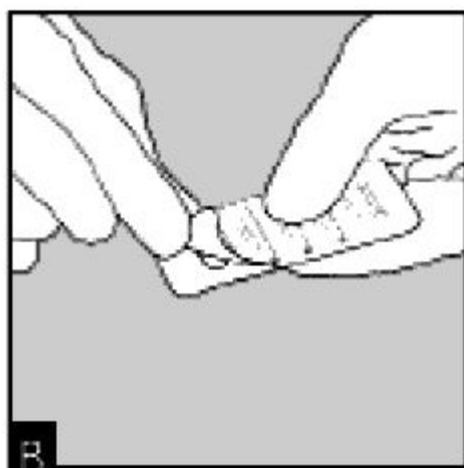


Вскрытие блистера

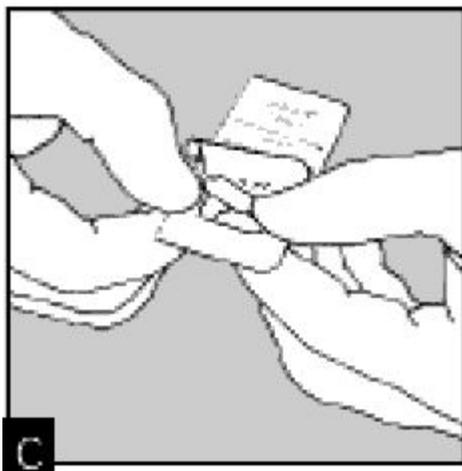
Отделите полоску блистера вдоль перфорированной линии.



Вскройте полоску блистера непосредственно перед использованием так, чтобы одна капсула была полностью видна. В случае, если вторая капсула случайно была вскрыта (подверглась действию воздуха) не следует ее использовать.



Достаньте капсулу.



Ни в приборе, ни в блистере капсулы не должны подвергаться воздействию высоких температур, т.е. действию солнечных лучей и др. В капсуле содержится небольшое количество порошка - поэтому капсула заполнена не полностью.

Побочные эффекты

Желудочно-кишечный тракт

$\geq 1\%$ и $< 10\%$ - Сухость во рту, обычно легкой степени выраженности, которая часто исчезает при продолжении лечения.

$\geq 0.1\%$ и $< 1\%$ - Кандидоз полости рта.

$\geq 0.01\%$ и $< 1\%$ - Запор, гастроэзофагальный рефлюкс.

В единичных случаях кишечная непроходимость, включая паралитический илеус, дисфагия.

Дыхательная система

$\geq 0.1\%$ и $< 1\%$ - Дисфония. Бронхоспазм, кашель и местное раздражение, включая раздражение глотки (так же как и при приеме других ингаляционных средств).

$\geq 0.01\%$ и $< 1\%$ - Носовое кровотечение.

Сердечно-сосудистая система

$\geq 0.01\%$ и $< 1\%$ - Тахикардия. Серцебиение.

В единичных случаях зарегистрированы суправентрикулярная тахикардия и мерцательная аритмия.

Мочеполовая система

$\geq 0.01\%$ и $< 1\%$ - Затрудненное мочеиспускание и задержка мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами). Инфекции мочевого тракта.

Аллергические реакции:

$\geq 0.01\%$ и $< 1\%$ - Сыпь, крапивница, зуд, реакции повышенной чувствительности, включая реакции немедленного типа.

Единичные случаи ангионевротического отека.

Нервная система:

$\geq 0.1\%$ и $< 1\%$ - Головокружение.

Большинство из приведенных выше побочных реакций могут быть связаны с антихолинергическим действием Спиривы. Так же могут встречаться и другие антихолинергические эффекты - нечеткое зрение, повышение внутриглазного давления ($\geq 0.01\%$ и $< 0.1\%$), глаукома в единичных случаях.

Передозировка

При применении высоких доз возможны проявления антихолинергического действия. Однако

системные антихолинергические побочные эффекты не выявлялись после однократной ингаляционной дозы до 282 мкг тиотропия при приеме здоровыми добровольцами.

Билатеральный конъюнктивит в сочетании с сухостью во рту наблюдались у здоровых добровольцев после повторного приема однократной суточной дозы 141 мкг, которые исчезали при продолжении лечения. При исследовании, в котором изучался эффект многократных доз тиотропия у пациентов с ХОБЛ, получавших максимально 36 мкг препарата более 4 недель, сухость во рту была единственным побочным эффектом.

Острая интоксикация, связанная со случайным приемом капсул внутрь, маловероятна в связи с низкой биодоступностью препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Возможно применение тиотропия в комбинации с другими препаратами, обычно используемыми для лечения ХОБЛ: симпатомиметиками, метилксантинами, пероральными и ингаляционными глюкокортикостероидами. Ограниченная информация о совместном применении с антихолинергическими препаратами получила из 2-х клинических исследований: разовое назначение одной дозы ипратропия бромиде на фоне постоянного приема Спиривы у пациентов с ХОБЛ (64 пациента) и у здоровых добровольцев (20 человек) не приводила к уменьшению побочных реакций, изменению жизненных параметров и электрокардиограммы. Однако постоянное сочетанное применение антихолинергических препаратов и Спиривы не изучалось, и, следовательно, не рекомендуется.

Особые указания

Спирива - как бронходилататор, применяемый раз в сутки для поддерживающего лечения, не должна использоваться в качестве начальной терапии при острых приступах бронхоспазма, т.е. в неотложных случаях.

После ингаляции порошка Спиривы могут развиваться немедленные реакции повышенной чувствительности.

Ингаляция препарата может привести к бронхоспазму.

Больных с умеренной или выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 50мл/мин) при приеме Спиривы следует тщательно наблюдать, как это необходимо и в других случаях назначения лекарств, экскретирующихся преимущественно почками.

Пациенты должны быть ознакомлены с правилами использования капсул Спиривы. Не следует допускать попадания порошка в глаза. Боль в глазу или дискомфорт, нечеткое зрение, зрительные ореолы в сочетании с покраснением глаз, конъюнктивальным застоем и отеком роговицы могут свидетельствовать об остром приступе закрытоугольной глаукомы. При развитии любой комбинации этих симптомов следует немедленно обратиться к специалисту. Применение препаратов, вызывающих миоз, не является эффективным способом лечения в данном случае.

Спириву не следует применять чаще, чем раз в день.

Капсулы Спиривы должны применяться только с прибором ХандиХалер®.

В одной дозе/капсуле содержится 5,5 мг лактозы моногидрата.

Влияние на способность водить машину или работать с механизмами.

Не проводилось исследований по изучению такого влияния. Случаи головокружения и нечеткости зрения при приеме препарата могут оказывать такое влияние.

Форма выпуска

Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг.

По 10 капсул в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. 1,3 или 6 блистеров в комплекте с ингалятором ХандиХалер (HandiHaler), или без ингалятора, с инструкцией по применению помещены в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C. Не подвергать замораживанию. Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

24 месяца.

Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке.

После вскрытия блистер использовать в течение 9 дней.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель:

«Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ», Германия Бингер штрассе 173 55216
Ингельхайм-на-Рейне, Германия