

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тиотропиум

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Тиотропиум

Международное непатентованное или группировочное наименование: тиотропия бромид

Лекарственная форма: капсулы с порошком для ингаляций

Состав

Состав на одну капсулу:

Действующее вещество:

Тиотропия бромида моногидрат – 22,5 мкг (в пересчете на тиотропий) – 18 мкг.

Вспомогательные вещества:

Натрия бензоат – 20 мкг

Лактозы моногидрат – 10 мг

Капсула твердая:

Гипромеллоза – 100 %

Описание

Твёрдые капсулы № 3, прозрачные бесцветные или со слегка желтоватым оттенком.

Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: М-холиноблокатор.

Код АТХ: R03BB04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тиотропия бромид - антимускариновый препарат продолжительного действия, м-холиноблокатор, в клинической практике часто называемый антихолинергическим средством.

Он обладает одинаковым сродством к различным подтипам мускариновых рецепторов от M_1 до M_5 . Результатом ингибирования M_3 -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 M_3 -рецепторов, по сравнению с ипратропия бромидом. При ингаляционном способе введения тиотропия бромид как N-четвертичное антихолинэргическое средство оказывает местный избирательный эффект, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных M-холиноблокирующих нежелательных реакций. Диссоциация от M_2 -рецепторов происходит быстрее, чем от M_3 . Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Бронходилатация после ингаляции тиотропия бромида является следствием местного, а не системного эффекта.

Было показано, что тиотропия бромид значительно увеличивает функцию легких (объем форсированного выдоха в 1 секунду $ОФВ_1$, форсированную жизненную емкость легких $ФЖЕЛ$) 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. Тиотропия бромид значительно увеличивает утреннюю и вечернюю пиковую потоковую скорость выдоха, измеряемую пациентами. Бронходилатирующий эффект тиотропия бромида, оцениваемый на протяжении года, не выявил проявлений толерантности.

Тиотропия бромид значительно уменьшает одышку на протяжении всего периода лечения. В двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях было доказано, что тиотропия бромид значительно улучшал переносимость физической нагрузки по сравнению с плацебо.

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

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

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

Также было показано, что тиотропия бромид приводит к стойкому увеличению ОФВ₁ после применения в течение 4-х лет без изменения темпов ежегодного снижения ОФВ₁.

Во время лечения наблюдается снижение риска смерти на 16%.

По сравнению с приемом салметерола, применение тиотропия бромида увеличивает время до первого обострения (187 дней против 145), со снижением риска развития обострений на 17 % (отношение рисков 0,83; 95 % доверительный интервал [ДИ], от 0,77 до 0,90; $P < 0,001$). Также прием тиотропия бромида увеличивает время наступления первого тяжелого (требующего госпитализации) обострения (отношение рисков 0,72; 95 % ДИ от 0,61 до 0,85; $P < 0,001$), снижает ежегодное число среднетяжелых или тяжелых (требующих госпитализации) обострений (0,64 против 0,72; отношение рисков 0,89; 95 % ДИ от 0,83 до 0,96; $P = 0,002$), снижает ежегодное число тяжелых (требующих госпитализации) обострений (0,09 против 0,13; отношение рисков 0,73; 95 % ДИ от 0,66 до 0,82; $P < 0,001$).

Фармакокинетика

Тиотропий – четвертичное аммониевое соединение, умеренно растворимое в воде.

Абсорбция

При ингаляционном способе введения абсолютная биодоступность тиотропия составляет 19,5%, свидетельствуя о том, что фракция препарата, достигающая легких, высоко биодоступна. Тиотропий в растворе при приеме внутрь имеет абсолютную биодоступность, равную 2 – 3 %. Прием пищи не влияет на всасывание тиотропия. Максимальная концентрация тиотропия в плазме ($C_{\max}$) после ингаляции достигается через 5 – 7 минут. На стадии динамического равновесия пиковая концентрация тиотропия в плазме крови у пациентов с ХОБЛ составляет 12,9 пг/мл и быстро снижается. Это указывает на мультикомпарментный тип распределения препарата. На стадии динамического равновесия базальная концентрация тиотропия в плазме крови составляет 1,71 пг/мл.

Распределение

72 % от принятой дозы препарата связывается с белками плазмы и объем распределения равен 32 л/кг. 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 доказано, 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, CYP 450, 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.

Элиминация

Период полувыведения тиотропия после ингаляции варьирует от 27 до 45 часов. Общий клиренс при внутривенном введении здоровым молодым добровольцам составляет 880 мл/мин. Тиотропий после внутривенного введения в основном выводится почками в неизменном виде (74 %). После ингаляции сухого порошка на стадии динамического равновесия почечная экскреция составляет 7 % в сутки от дозы, оставшаяся невсосавшаяся 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 на 7 день, при этом не наблюдается аккумуляции в дальнейшем.

Тиотропий имеет линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне независимо от лекарственной формы препарата.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов наблюдается снижение почечного клиренса тиотропия (365 мл/мин у пациентов с ХОБЛ младше 65 лет, до 271 мл/мин у пациентов с ХОБЛ старше 65 лет). Эти изменения не приводили к соответствующему увеличению значений площади под кривой «концентрация/время» $AUC_{0-6,ss}$ или $C_{max,ss}$.

Пациенты с нарушенной функцией почек

У пациентов с ХОБЛ и легкими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50 – 80 мл/мин) ингаляционное применение тиотропия один раз в сутки на стадии динамического равновесия приводило к повышению значения AUC_{0-6} на 1,8 – 30 %.

Значение $C_{\max}$ сохранялось таким же, как у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин). У пациентов с ХОБЛ и среднетяжелыми или тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) внутривенное введение тиотропия приводило к двукратному увеличению концентрации препарата в плазме (значение $AUC_{0-4ч}$ увеличивалось на 82 %, а значение $C_{\max}$ увеличивалось на 52 %) по сравнению с пациентами с ХОБЛ и нормальной функцией почек. Аналогичное повышение концентрации тиотропия в плазме отмечалось и после ингаляции 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 с помощью неферментативного расщепления эфирных связей с образованием метаболитов, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Показания к применению

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

Противопоказания

- Гиперчувствительность к атропину или его производным (например, ипратропию или окситропию) или к компонентам данного препарата (в частности, к лактозы моногидрату, который содержит молочный белок, вследствие дефицита лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции);
- I триместр беременности;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Следует с осторожностью назначать тиотропия бромид пациентам с такими заболеваниями, как закрытоугольная глаукома, обструкция шейки мочевого пузыря, гиперплазия предстательной железы. При применении препарата тиотропия бромид следует тщательно наблюдать пациентов со средней и тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные об использовании титропия при беременности у человека ограничены. В исследованиях на животных не получено указаний на прямое или опосредованное неблагоприятное влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, процесс родов или постнатальное развитие.

В качестве меры предосторожности предпочтительнее воздержаться от применения препарата Тиотропиум во время беременности.

Период грудного вскармливания

Клинических данных о применении титропия у женщин, кормящих грудью, не имеется. В доклинических исследованиях были получены данные, указывающие на то, что небольшое количество титропия экскретируется в грудное молоко.

Препарат Тиотропиум не должен применяться у беременных или кормящих грудью женщин, если только ожидаемая польза не превышает возможный риск для плода или ребенка.

Фертильность

Клинические данные о влиянии титропия бромиды на фертильность отсутствуют. Во время применения титропия бромиды в доклинических исследованиях отрицательного воздействия на фертильность не обнаружено.

Способ применения и дозы

Ингаляционно.

Капсулы препарата глотать нельзя.

Препарат Тиотропиум назначают в виде ингаляций по одной капсуле в сутки в одно и то же время с помощью однодозового ингалятора.

Пожилые пациенты должны принимать препарат Тиотропиум в рекомендуемых дозах.

Пациенты с нарушенной функцией почек могут применять препарат Тиотропиум в рекомендуемых дозах. Однако требуется тщательное наблюдение за пациентами с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, получающими препарат Тиотропиум (как и в случае с другими препаратами, экскретирующимися в основном почками).

Пациенты с печеночной недостаточностью могут принимать препарат в рекомендуемых дозах.

Инструкция по применению однодозового ингалятора

Однодозовый ингалятор – пластиковое устройство с подвижной верхней частью и с выдвигающимся отсеком для капсулы, высотой около 6 см, позволяющий дозировать и вдыхать препарат в очень маленьких дозах. Препарат Тиотропиум попадает в дыхательные пути пациента вместе с потоками воздуха при выполнении активного вдоха через мундштук. Капсулы препарата Тиотропиум необходимо использовать только с помощью однодозового ингалятора, для того чтобы обеспечить правильное дозирование препарата.

Однодозовый ингалятор очень прост в применении. При его использовании необходимо следовать пошаговой инструкции, приведенной ниже:

Шаг 1.

Снимите прозрачный колпачок с однодозового ингалятора (рис. 1).

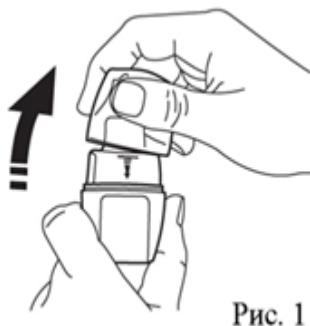


Рис. 1

Шаг 2.

Крепко держите устройство одной рукой, указательным и большим пальцем другой руки откройте отсек для капсулы (рис. 2). Для этого нажмите указательным пальцем на «НАЖАТЬ» в подвижной части однодозового ингалятора сдвигая отсек в противоположную сторону.



Рис. 2

Шаг 3.

Удерживая устройство одной рукой, вставьте капсулу с препаратом в гнездо отсека (рис. 3).



Рис. 3

Шаг 4.

Убедитесь, что капсула правильно вставлена в гнездо (рис. 4).



Рис. 4

Шаг 5.

Удерживая однодозовый ингалятор в вертикальном положении, закройте отсек, нажав большим пальцем в обратном направлении до упора, пока не будет слышен щелчок (рис. 5).



Рис. 5

Шаг 6.

Держите однодозовый ингалятор строго вертикально (рис. 6).



Рис. 6

Шаг 7.

Приведите устройство в рабочее состояние (рис. 7). Для этого с усилием нажмите на мундштук так, чтобы стрелка, нанесенная на корпус, скрылась за границами нижней части устройства до верхней линии. Затем отпустите мундштук для возврата его в первоначальное положение. Тем самым Вы проколете капсулу, открыв доступ лекарственному препарату в просвет мундштука.

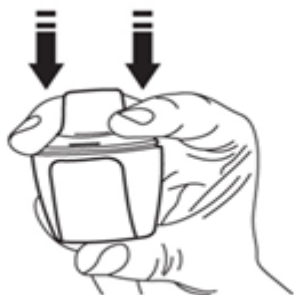


Рис. 7

Шаг 8.

Выдохните перед проведением ингаляции (рис. 8). *Не выдыхайте через мундштук!*



Рис. 8

Шаг 9.

Осторожно сожмите мундштук устройства зубами, плотно обхватите его губами и сделайте глубокий и сильный вдох через рот (рис. 9). Вы услышите вибрирующий звук внутри отсека для капсулы, издаваемый капсулой при вращении и рассеивании препарата. Задержите

дыхание приблизительно на 10 секунд или дольше, насколько возможно. Удалите устройство изо рта. Сделайте медленный выдох. Затем дышите нормально.

Мундштук нельзя жевать и сильно сжимать зубами!

Повторите шаги 8 – 9 снова, для гарантированного вдыхания дозы препарата.



Рис. 9

Шаг 10.

После проведения ингаляции откройте отсек для капсулы (рис. 2), удалите пустую капсулу, и затем закройте его (рис. 5).

Внимание:

При проведении ингаляции *постарайтесь не закрывать отверстия*, расположенные на боковых сторонах мундштука. Это может препятствовать свободному движению воздуха внутри ингалятора, тем самым уменьшается рассеивание содержимого капсулы.

Не нажимайте на мундштук при вдыхании. Это может блокировать движение капсулы.

Всегда после использования плотно закрывайте однократный ингалятор колпачком, это позволит сохранить мундштук в чистоте. Регулярно (раз в неделю) следует очищать мундштук снаружи сухой тканью.

Побочное действие

Побочные реакции были выявлены на основании данных, полученных при проведении клинических исследований и отдельных сообщений в течение пострегистрационного использования тиотропия бромид.

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (частота не может быть оценена по доступным данным).

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: крапивница, реакции гиперчувствительности, включая реакции немедленного типа, ангионевротический отёк (отек Квинке).

Частота неизвестна: анафилактические реакции.

Нарушения метаболизма и питания

Частота неизвестна: дегидратация.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: головокружение, головная боль, расстройство вкуса.

Редко: бессонница.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нечеткость зрения.

Редко: повышение внутриглазного давления, глаукома.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: мерцательная аритмия.

Редко: тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию), ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: дисфония, кашель, фарингит.

Редко: парадоксальный бронхоспазм, ларингит, синусит, носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: сухость во рту, обычно лёгкой степени выраженности.

Нечасто: запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, орофарингеальный кандидоз.

Редко: тошнота, стоматит, гингвит, глоссит; кишечная непроходимость, включая паралитический илеус, дисфагия.

Частота неизвестна: кариес.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: сыпь.

Редко: зуд.

Частота неизвестна: инфекционные заболевания кожи, язвы на коже, сухость кожи.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Частота неизвестна: припухлость суставов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: затрудненное мочеиспускание и задержка мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами); дизурия.

Редко: инфекции мочевыводящих путей.

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 наблюдался у здоровых добровольцев после повторного приема однократной суточной дозы 141 мкг и исчезал 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.

Совместное применение с длительнодействующими β_2 -агонистами, ингаляционными глюкокортикостероидами и их комбинациями не влияет на действие тиотропия.

Ограниченная информация о совместном применении с антихолинергическими препаратами получена из 2-х клинических исследований: разовое назначение одной дозы ипратропия бромида на фоне постоянного применения тиотропия бромида у пациентов с ХОБЛ (64 пациента) и у здоровых добровольцев (35 человек) не приводило к увеличению побочных реакций, изменению жизненных параметров и электрокардиограммы.

Однако постоянное совместное применение антихолинергических препаратов и тиотропия не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

Особые указания

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

После ингаляции порошка тиотропия бромида могут развиваться немедленные реакции гиперчувствительности.

Ингаляция препарата может привести к бронхоспазму.

Пациентов с умеренной или выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) при применении тиотропия бромида следует тщательно наблюдать, как это необходимо и в других случаях назначения лекарств, экскретирующихся преимущественно почками.

Пациенты должны быть ознакомлены с правилами использования капсул препарата тиотропия бромид с помощью ингалятора. 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.

Тиотропия бромид не следует применять чаще, чем раз в день.

Капсулы тиотропия бромида должны применяться только с прибором для ингаляций (однодозовым ингалятором).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит лактозу. При наследственной непереносимости галактозы, дефиците лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции применять этот препарат не следует.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследований по изучению влияния препарата тиотропия бромид на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. В случае развития таких нежелательных реакций, как головокружение, головная боль и нечеткость зрения, необходимо воздержаться от вождения автотранспорта и управления механизмами, а также от занятий

другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Капсулы с порошком для ингаляций, 18 мкг.

По 10 капсул помещают в контурную ячейковую упаковку из комбинированного материала на основе фольги на полимерной основе и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с устройством для ингаляций – однократный ингалятор или без него и с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка) для защиты от света. .

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства»

(ОАО «Фармстандарт-Лексредства»), Россия

305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

тел./факс: (4712) 34-03-13

www.pharmstd.ru

Производитель

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 07.08.2025 № 19641
(ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства»

(ОАО «Фармстандарт-Лексредства»), Россия

Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18,

тел./факс: (4712) 34-03-13,

www.pharmstd.ru