

ТИОТРОПИУМ-НАТИВ**Регистрационный номер:****Торговое название препарата:** *Тиотропиум-натив***Международное непатентованное наименование:** тиотропия бромид**Лекарственная форма:** капсулы с порошком для ингаляций**Состав на 1 капсулу:****Активное вещество:**

Тиотропия бромид моногидрат	22,5 мкг
(в пересчете на тиотропий)	(18 мкг)

Вспомогательные вещества:

Натрия бензоат	20 мкг
Лактозы моногидрат	10 мг

Капсулы твердые №3:

Гипромеллоза	100 %
--------------	-------

Описание: Твердые капсулы №3, прозрачные, бесцветные, со слегка желтоватым оттенком. Содержимое капсул – порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: м-холиноблокатор.**Код АТХ:** R03BB04**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Тиотропиум-натив – м-холиноблокатор продолжительного действия. Обладает одинаковым родством к различным подтипам мускариновых рецепторов от M_1 до M_5 . Результатом ингибирования M_3 -рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий (бронхорасширяющий) эффект сохраняется в течение не менее 24 часов и зависит от дозы тиотропия бромида. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленной диссоциацией тиотропия бромида от M_3 -рецепторов по сравнению с ипратропия бромидом. При ингаляционном способе введения тиотропия бромид как N-четвертичное антихолинергическое средство оказывает местный избирательный эффект, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных м-холиноблокирующих нежелательных

реакций. Диссоциация тиотропия бромида 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.

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 достигается в течение первой недели, а выраженный бронходилатирующий эффект наблюдается на третий день. Тиотропия бромид значительно увеличивает утреннюю и вечернюю пиковую потоковую скорость выдоха (ПСВ). Применение тиотропия бромида в течение года не вызывает снижения эффективности в отношении бронходилатации.

Тиотропия бромид значительно уменьшает одышку на протяжении всего периода лечения, значительно улучшает переносимость физической нагрузки, существенно снижает число обострений ХОБЛ и увеличивает период до момента первого обострения, а также значительно снижает количество случаев госпитализации, связанных с обострением ХОБЛ, и увеличивает время до момента первой госпитализации. Тиотропия бромид приводит к стойкому улучшению $ОФВ_1$ после применения в течение четырех лет без изменения темпов ежегодного снижения $ОФВ_1$.

Имеются данные о снижении риска смерти на 16 % во время лечения тиотропия бромидом, а также данные об увеличении времени до первого обострения со снижением риска развития обострений на 17 % при применении тиотропия бромида по сравнению с приемом салметерола.

Также прием тиотропия бромида увеличивает время до наступления первого тяжелого (требующего госпитализации) обострения, снижает ежегодное число средних или тяжелых (требующих госпитализации) обострений.

Фармакокинетика

Всасывание

При ингаляционном способе введения абсолютная биодоступность тиотропия бромида составляет около 19 %, что свидетельствует о высокой биодоступности фракции действующего вещества, достигающей легких. Максимальная концентрация тиотропия бромида в плазме крови (C_{max}) после ингаляции достигается через 5-7 минут. C_{max} тиотропия бромида в плазме крови в равновесном состоянии у пациентов с ХОБЛ составляет около 12 пг/мл и быстро снижается, что указывает на мультикомпарментный

тип распределения тиотропия бромид. В равновесном состоянии базальная концентрация тиотропия бромида в плазме крови составляет около 1,71 пг/мл.

Распределение

Связывание тиотропия бромида с белками плазмы крови составляет 72 % от принятой дозы препарата, объем распределения равен 32 л/кг.

Тиотропия бромид не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Степень биотрансформации незначительна. Тиотропия бромид подвергается неферментативному расщеплению по эфирным связям до этанол-N-метилскопина и дитиенилгликолиевой кислоты, которые не связываются с мускариновыми рецепторами. Тиотропия бромид (≤ 20 % от дозы после внутривенного введения) метаболизируется цитохромом P450, этот процесс зависит от оксидации и последующей конъюгации с глютатионом с образованием различных метаболитов. Нарушение метаболизма может иметь место при использовании ингибиторов изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 (хинидина, кетоконазола и гестодена). Таким образом, изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 включаются в метаболизм тиотропия бромида. Тиотропия бромид даже в сверхтерапевтических концентрациях не ингибирует изоферменты CYP1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в микросомах печени человека.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) тиотропия бромида после ингаляции варьирует от 27 до 45 часов. Общий клиренс при внутривенном введении здоровым добровольцам составляет 880 мл/мин. Тиотропия бромид после внутривенного введения в основном выводится почками в неизменном виде - 74 %. После ингаляции почечная экскреция в равновесном состоянии составляет 7 % в сутки от дозы, оставшаяся невсосавшаяся часть выводится через кишечник. Почечный клиренс тиотропия бромида превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о канальцевой секреции тиотропия бромида. После длительного приема тиотропия бромида однократно в сутки пациентами с ХОБЛ фармакокинетическое равновесие достигается на 7 день, при этом не наблюдается кумуляции.

Тиотропия бромид имеет линейную фармакокинетику в терапевтических пределах.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого и старшего возраста

У пациентов пожилого и старшего возраста наблюдается снижение почечного клиренса тиотропия бромида (365 мл/мин у пациентов с ХОБЛ < 65 лет до 271 мл/мин у пациентов с

ХОБЛ ≥ 65 лет). Эти изменения не приводят к соответствующему увеличению значений площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC_{0-6}) или C_{max} .

Пациенты с нарушениями функции почек

У пациентов с ХОБЛ и легкой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) ингаляционное применение тиотропия бромидом один раз в сутки в равновесном состоянии приводит к повышению значения $AUC_{0-6ч}$ на 1,8-30 %. Значение C_{max} сохраняется таким же, как у пациентов с нормальной функцией почек (КК > 80 мл/мин). У пациентов с ХОБЛ и средней или тяжелой степенью почечной недостаточности (КК < 50 мл/мин) внутривенное введение тиотропия бромидом приводит к двукратному увеличению его концентрации в плазме крови (значение $AUC_{0-4ч}$ увеличивается на 82 %, а значение C_{max} – на 52 %) по сравнению с пациентами с ХОБЛ и нормальной функцией почек. Аналогичное повышение концентрации тиотропия бромидом в плазме крови отмечается и после ингаляции.

Пациенты с нарушениями функции печени

Предполагается, что печеночная недостаточность не оказывает значительного влияния на фармакокинетику тиотропия бромидом, так как он в основном выводится почками и с помощью неферментативного расщепления эфирных связей с образованием метаболитов, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Показания к применению

Поддерживающая терапия у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему легких (поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к атропину или его производным (в т.ч. ипратропию и окситропию) и/или к другим компонентам препарата (в частности, к лактозы моногидрату, который содержит молочный белок, при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции).
- I триместр беременности.
- Возраст до 18 лет.

С осторожностью

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

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные об использовании тиотропия бромиды при беременности у человека ограничены. В исследованиях на животных не получено указаний на прямые или опосредованные неблагоприятные влияния на беременность, развитие эмбриона/плода, процесс родов или постнатальное развитие.

В качестве меры предосторожности предпочтительнее воздержаться от применения тиотропия бромиды во время беременности.

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

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

Способ применения и дозы

Тиотропиум-натив назначают в виде ингаляций по одной капсуле в сутки в одно и то же время с помощью ингалятора «Инхалер CDM®».

Препарат не следует глотать.

Тиотропиум-натив следует применять не чаще, чем 1 раз в сутки.

Пациенты пожилого и старшего возраста и пациенты с нарушениями функции почек или печени могут принимать препарат **Тиотропиум-натив** в рекомендуемых дозах. Однако необходимо тщательное наблюдение за пациентами со средней или тяжелой степенью почечной недостаточности, получающими **Тиотропиум-натив** в комбинации с другими лекарственными средствами, экскретирующимися в основном почками.

Инструкция по применению ингалятора «Инхалер CDM®»

Ингалятор «Инхалер CDM®» – пластиковое устройство с подвижной верхней частью и с выдвигающимся отсеком для капсулы, высотой около 6 см. «Инхалер CDM®» – это однократный ингалятор, позволяющий дозировать и вдыхать препарат в очень маленьких дозах. **Тиотропиум-натив** попадает в дыхательные пути пациента вместе с потоками воздуха при выполнении активного вдоха через мундштук. Капсулы препарата **Тиотропиум-натив** необходимо использовать только с помощью ингалятора «Инхалер CDM®», для того чтобы обеспечить правильное дозирование препарата.

Ингалятор «Инхалер CDM®» очень прост в применении. При его использовании необходимо следовать пошаговой инструкции, приведенной ниже:

Шаг 1.

Снимите прозрачный колпачок с устройства «Инхалер CDM®» (рис. 1).

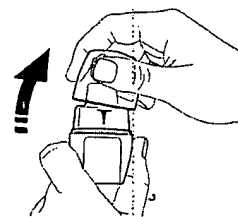


Рис. 1

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 устройства «Инхалера CDM®», сдвигая отсек в противоположную сторону.

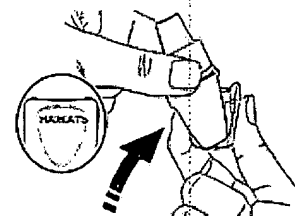


Рис. 2

Шаг 3.

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

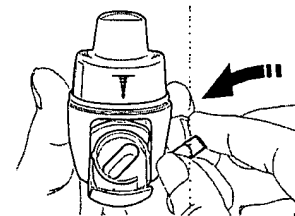


Рис. 3

Шаг 4.

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



Рис. 4

Шаг 5.

Удерживая устройство «Инхалер CDM®» в вертикальном положении, закройте отсек, нажав большим пальцем в обратном направлении до упора, пока не будет слышен щелчок (рис. 5).

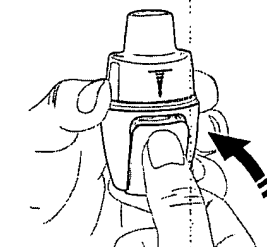


Рис. 5

Шаг 6.

Держите устройство «Инхалер CDM®» строго вертикально (рис. 6).

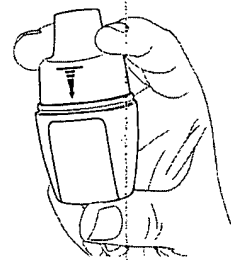


Рис. 6

Шаг 7.

Приведите устройство «Инхалер CDM®» 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.

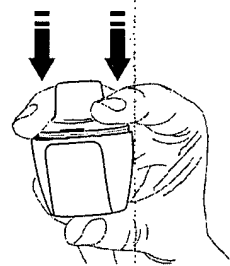


Рис. 7

Шаг 8.

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

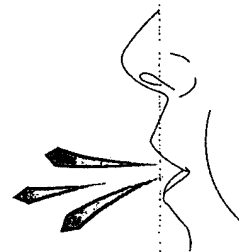


Рис. 8

Шаг 9.

Осторожно сожмите мундштук устройства «Инхалера CDM®» 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.

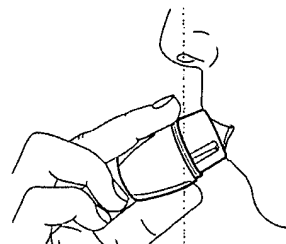


Рис. 9

Мундштук нельзя жевать и сильно сжимать зубами!

Повторите шаги 8-9 снова для гарантированного вдыхания дозы препарата.

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 «Инхалер CDM®» колпачком, это позволит сохранить мундштук в чистоте. Регулярно (раз в неделю) следует очищать мундштук снаружи сухой тканью.

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» – $> 10\%$; «часто» – $> 1\%$ и $< 10\%$, «нечасто» – $> 0,1\%$ и $< 1\%$, «редко» – $> 0,01$ и $< 0,1\%$, «очень редко» – $< 0,01\%$, включая отдельные сообщения, и «частота неизвестна».

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – крапивница, реакции гиперчувствительности, включая реакции немедленного типа, ангионевротический отек (отек Квинке); *частота неизвестна* – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны обмена веществ 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.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – сухость во рту, обычно легкой степени выраженности; *нечасто* – запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, орофарингеальный кандидоз; *редко* – тошнота, стоматит, гингивит, 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 скелетно-мышечной и соединительной ткани: частота неизвестна – припухание суставов.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – затрудненное мочеиспускание и задержка мочеиспускания (у мужчин с предрасполагающими факторами), дизурия; *редко* - инфекция мочевыводящих путей.

Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

При применении высоких доз тиотропия бромиды возможны незначительные проявления системного антихолинергического действия.

Однако системные антихолинергические нежелательные реакции не выявились после однократного ингаляционного применения тиотропия бромиды в дозе до 340 мкг здоровыми добровольцами. При применении тиотропия бромиды в дозе до 170 мкг здоровыми добровольцами в течение 7 дней не наблюдалось соответствующих нежелательных реакций, за исключением сухости во рту.

Имеются данные, что при применении тиотропия бромиды пациентами с ХОБЛ в максимальной суточной дозе 43 мкг более 4 недель не наблюдалось значительных нежелательных реакций.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Возможно применение препарата *Тиотропиум-натив* в комбинации с другими лекарственными средствами, обычно применяющимися для лечения ХОБЛ: симпатомиметиками, метилксантинами, пероральными и ингаляционными глюкокортикостероидами.

Совместное применение с длительно действующими β_2 -адреномиметиками, ингаляционными глюкокортикостероидами и их комбинациями не влияет на действие тиотропия бромиды.

Постоянное совместное применение других антихолинергических лекарственных средств и препарата *Тиотропиум-натив* не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

Особые указания

Тиотропиум-натив, как бронходилататор, применяемый один раз в сутки для поддерживающего лечения, не предназначен для начальной терапии при острых приступах бронхоспазма, т.е. в неотложных случаях.

После ингаляции препарата **Тиотропиум-натив** могут развиваться немедленные реакции гиперчувствительности. Как и другие ингаляционные препараты, **Тиотропиум-натив** может вызывать парадоксальный бронхоспазм.

Пациенты должны быть ознакомлены с правилами использования капсул препарата **Тиотропиум-натив** с помощью ингалятора. Не следует допускать попадания порошка в глаза. Боль в глазу или дискомфорт, нечеткость зрения, 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 врачу. Применение лекарственных средств, вызывающих миоз, не является эффективным способом лечения в данном случае.

Тиотропиум-натив не следует применять чаще, чем один раз в день.

Капсулы препарата **Тиотропиум-натив** должны применяться только с ингалятором «Инхалер CDM®».

Применение препарата **Тиотропиум-натив** не влияет на результаты тестов на допинг у спортсменов.

Влияние на способность к управлению автомобилем и другими транспортными средствами, на работу с движущимися механизмами

Исследований по изучению влияния препарата **Тиотропиум - натив** 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 в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного и фольги алюминиевой печатной.

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

Условия хранения

В защищённом от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения и производитель

ООО «Натива», Россия

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск,
ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: 8 (495) 644-00-59, тел./факс 8 (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее.

Генеральный директор

ООО «Натива»

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains the text "ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ" at the top, "Натива" in the center, and "Московская область, Красногорский район" at the bottom. The signature is a stylized, cursive script.

А.А. Малин