ЛП-N=(000562)-(РГ-RU) от 26.01.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Спирива®, 18 мкг, капсулы с порошком для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тиотропия бромид

2.1. Общее описание

1 капсула содержит тиотропия бромида моногидрат 0,0225 мг эквивалент тиотропия 0,0180 мг.

2.2. Качественный и количественный состав

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат микронизированный – 0,2750 мг, лактозы моногидрат, 200 М – 5,2025 мг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы с порошком для ингаляций.

Твердые желатиновые капсулы, размер 3, светло-зеленого цвета, непрозрачные, с надпечаткой символа компании и TI 01 черными чернилами.

Содержимое капсул – белый порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При использовании препарата Спирива® в виде ингаляций с помощью устройства ХандиХалер® рекомендуется применять одну капсулу в сутки в одно и то же время.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты должны принимать Спирива® в рекомендуемых дозах.

Пациенты с нарушенной функцией почек могут применять препарат Спирива® в рекомендуемых дозах. Однако требуется тщательное наблюдение за пациентами с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, получающими Спирива® (как и в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

случае с другими препаратами, экскретирующимися в основном почками).

Пациенты с печеночной недостаточностью могут принимать препарат в рекомендуемых дозах.

Дети

Препарат противопоказан детям в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Ингаляционно.

Капсулы препарата глотать нельзя.

Требования к применению устройства ХандиХалер®

Устройство ХандиХалер® разработано специально для препарата Спирива® и не должно использоваться для приема других медикаментов. Устройство пригодно к применению в течение одного года после первого использования.

Устройство ХандиХалер® включает в себя:

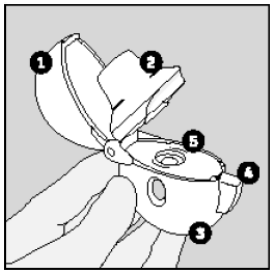
1) пылезащитный колпачок;

2) мундштук;

3) основание;

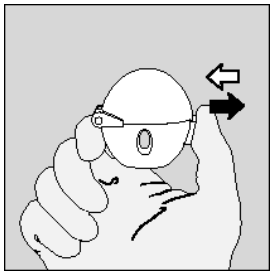
4) прокалывающую кнопку;

5) центральную камеру.



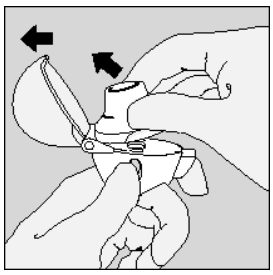
Инструкция по применению устройства ХандиХалер®

1. Откройте пылезащитный колпачок, нажав до конца на прокалывающую кнопку и затем отпустив ее.

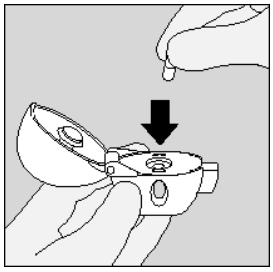


2. Полностью откройте пылезащитный колпачок, подняв его вверх. Затем откройте мундштук, потянув его вверх.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

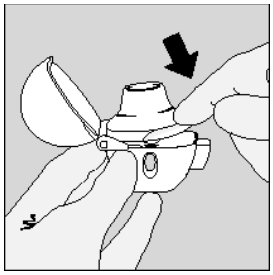


3. Достаньте капсулу из блистера (непосредственно перед использованием) и положите ее в центральную камеру, как показано на рисунке**.**



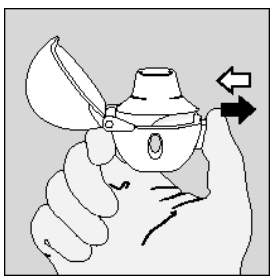
Не имеет значения, какой стороной капсула помещается в камеру.

4. Плотно закройте мундштук до момента щелчка, пылезащитный колпачок оставьте открытым.



5. Держа ХандиХалер® мундштуком вверх, нажмите прокалывающую кнопку только один раз до конца и затем отпустите.

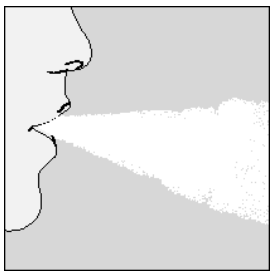
Таким образом, образуется отверстие, через которое препарат высвобождается из капсулы во время вдоха.



6. Полностью выдохните.

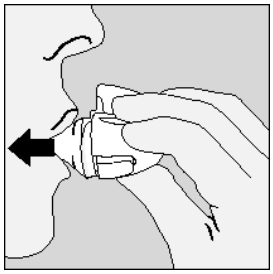
Внимание: никогда не выдыхайте в мундштук.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)



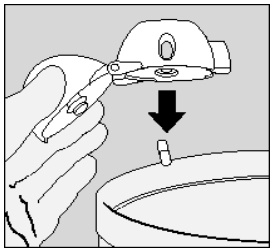
7. Поместите мундштук ХандиХалер® в рот и плотно сожмите губы вокруг мундштука. Держа голову прямо, вдыхайте медленно и глубоко, но в то же время с достаточной силой, чтобы услышать или почувствовать вибрацию капсулы. Делайте вдох до полного заполнения легких; затем задержите дыхание насколько это возможно, одновременно вынимая мундштук ХандиХалер® изо рта. Продолжайте дышать спокойно.

Повторите процедуры 6 и 7 до полного опустошения капсулы.



8. Снова откройте мундштук. Достаньте и выбросьте использованную капсулу.

Закройте мундштук и пылезащитный колпачок для хранения Вашего устройства ХандиХалер®.

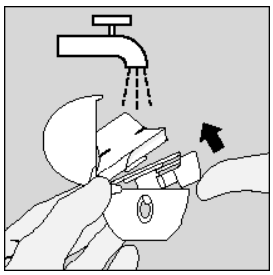


<u>Уход за устройством ХандиХалер</u>®

Чистку необходимо проводить раз в месяц.

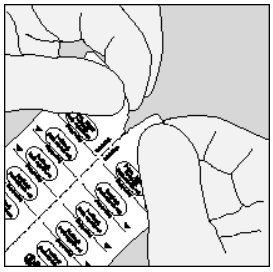
Откройте мундштук и пылезащитный колпачок. Затем откройте основание устройства, подняв прокалывающую кнопку. Промойте ингалятор в теплой воде до полного удаления порошка. Тщательно высушите ХандиХалер®, для этого вытряхните остатки влаги на бумажное полотенце и с открытыми мундштуком, основанием и пылезащитным колпачком оставьте сохнуть на воздухе в течение 24 часов. После чистки и сушки устройства, ХандиХалер® готов к следующему использованию. В случае необходимости наружная поверхность мундштука может быть очищена с помощью влажной, но не мокрой ткани.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

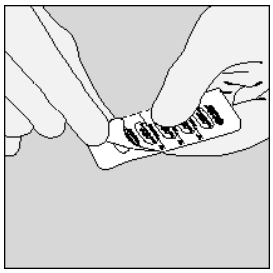


Вскрытие блистера

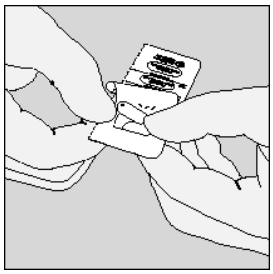
1. Отделите полоску блистера вдоль перфорированной линии.



2. Вскройте полоску блистера непосредственно перед использованием, потянув край фольги так, чтобы одна капсула была полностью видна. В случае, если капсула случайно была вскрыта (подверглась действию воздуха), ее следует утилизировать.



3. Достаньте капсулу.



В капсуле содержится небольшое количество порошка, поэтому капсула заполнена не полностью.

4.3. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции);

- I триместр беременности;

- дети до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Препарат Спирива®, как бронходилататор, применяемый один 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 Спирива® 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 препарата Спирива® следует тщательно наблюдать, как это необходимо и в других случаях назначения лекарств, экскретирующихся преимущественно почками.

Пациенты должны быть ознакомлены с правилами использования капсул Спирива®. Не следует допускать попадания порошка в глаза. Боль или дискомфорт в глазах, нечеткое зрение, зрительные ореолы и появление цветных пятен перед глазами 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.

Препарат Спирива® не следует применять чаще, чем один раз в день.

Капсулы препарата должны применяться только с устройством ХандиХалер®.

В одной дозе/капсуле содержится 5,5 мг лактозы моногидрата. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Возможно применение тиотропия в комбинации с другими препаратами, обычно

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

использующимися для лечения ХОБЛ: симпатомиметиками, метилксантинами, пероральными и ингаляционными глюкокортикостероидами.

Совместное применение с длительнодействующими бета2-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 Спирива® у пациентов с ХОБЛ (64 пациента) и у здоровых добровольцев (35 человек) не приводило к увеличению нежелательных реакций, изменению жизненных параметров и электрокардиограммы. Однако постоянное совместное применение антихолинергических препаратов и Спирива® не изучалось и, следовательно, не рекомендуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные об использовании тиотропия 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 Спирива® во время беременности.

Лактация

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

Препарат Спирива® 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 тиотропия бромида на фертильность отсутствуют. Во время применения тиотропия бромида в доклинических исследованиях отрицательного воздействия на фертильность не обнаружено.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Не проводилось исследований по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Случаи головокружения и нечеткости зрения при приеме препарата могут оказывать такое влияние.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Многие из перечисленных нежелательных реакций могут быть следствием антихолинергических свойств препарата. Нежелательные реакции препарата были выявлены на основании данных, полученных при проведении клинических исследований и отдельных сообщений в течение пострегистрационного использования препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения метаболизма и питания	частота неизвестна	дегидратация*
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	головокружение
	редко	бессонница
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто	нечеткое зрение
	редко	повышение внутриглазного давления, глаукома
Нарушения со стороны сердца	нечасто	мерцательная аритмия
	редко	тахикардия (включая наджелудочковую тахикардию), ощущение сердцебиения.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	дисфония, кашель, фарингиты
	редко	парадоксальный бронхоспазм, ларингиты, синуситы, носовое кровотечение
Желудочно-кишечные нарушения	часто	сухость во рту, обычно легкой степени выраженности
	нечасто	кандидоз ротоглотки, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс
	редко	стоматит, гингивиты, глосситы; кишечная непроходимость, включая паралитический илеус, дисфагия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частота неизвестна	кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи*
Аллергические реакции	нечасто	сыпь
	редко	крапивница, зуд, реакции гиперчувствительности, включая реакции немедленного типа
	редко	ангионевротический отек*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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

* В объединенной базе клинических исследований данные нежелательные реакции не были выявлены; отмечены лишь единичные сообщения о данных нежелательных реакциях при широком применении препарата, однако связь с м-холиноблокирующим действием Спирива® не доказана; частоту этих редких явлений трудно оценить.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

https://roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

http://www.ndda.kz

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

4.9. Передозировка

При применении высоких доз возможны проявления антихолинергического действия.

Однако системные антихолинергические нежелательные реакции 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 в течение 4 недель, сухость во рту была единственной нежелательной реакцией.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: М-холиноблокатор.

Код АТХ: R03BB04

Механизм действия

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 антихолинергическое средство оказывает местный избирательный эффект, при этом в терапевтических дозах не вызывает системных М-холиноблокирующих нежелательных реакций. Диссоциация от M_2-рецепторов происходит быстрее, чем от M_3. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация обусловливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Бронходилатация после ингаляции тиотропия бромида является следствием местного, а не системного эффекта.

Фармакодинамические эффекты

Было показано, что препарат Спирива® значительно увеличивает функцию легких (объем

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

форсированного выдоха в 1 секунду ОФВ1, 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. Спирива® значительно увеличивает утреннюю и вечернюю пиковую потоковую скорость выдоха, измеряемую пациентами. Бронходилатирующий эффект Спирива®, оцениваемый на протяжении года, не выявил проявлений толерантности.

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

Препарат 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.

Также было показано, что Спирива® 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 Спирива® 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 Спирива® 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).

5.2. Фармакокинетические свойства

Тиотропий - четвертичное аммониевое соединение, умеренно растворимое в воде.

Абсорбция

При ингаляционном способе введения абсолютная биодоступность тиотропия составляет

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

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 мультикомпартментный 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 % неизмененной субстанции. Тиотропий расщепляется неферментным способом до алкоголь N-метилскопина и дитиенилгликоливой кислоты, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

При исследованиях доказано, что препарат (< 20 % от дозы после внутривенного применения) метаболизируется цитохромом Р450, этот процесс зависит от оксидации и последующей конъюгации с глютатионом 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 Р450, 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

равновесие достигается на 7 день, при этом не наблюдается аккумуляции в дальнейшем.

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.

Линейность (нелинейность)

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Острая ингаляционная и пероральная токсичность у мышей, крыс и собак была низкой, следовательно, токсические эффекты от острой передозировки препаратом у человека маловероятны. Во время исследования фармакологической безопасности с однократным применением наблюдались такие нежелательные реакции, как: мидриаз, повышение частоты сердечных сокращений, увеличение времени прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Токсичность при многократном применении

Нежелательные реакции в исследованиях с многократным применением препарата у крыс, мышей и собак были обусловлены антихолинергическими свойствами тиотропия, которые проявлялись в виде таких нежелательных реакций, как: мидриаз, повышенная частота сердечных сокращений, запор, снижение прироста массы тела, уменьшение секреции слюнных и слезных желез. Другие значимые изменения проявлялись в виде следующих реакций: легкое раздражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей у крыс (связанное с ринитом), изменения эпителия носовой полости и гортани, простатит в сочетании с белковоподобными отложениями и образованием камней в мочевом пузыре у самцов крыс, увеличение массы легких у крыс, снижение массы сердца у собак.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях репродуктивной токсичности у кроликов и крыс негативное влияние на беременность, развитие эмбриона/плода, процесс родов или постнатальное развитие возникало только после введения дозы, токсичной для организма самки. В исследовании влияния препарата на фертильность и общую репродуктивную токсичность на крысах, неблагоприятные признаки не наблюдались при любой введенной дозе.

Мутагенность

В ряде испытаний на мутагенность *in vivo* и *in vitro* тиотропия бромид моногидрат не вызывал мутаций генов у прокариот и эукариот, повреждения хромосом в условиях *in vitro* и *in vivo* или первичного повреждения ДНК.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат микронизированный;

Лактозы моногидрат, 200 М;

Капсула желатиновая твердая;

Состав капсулы

Макрогол;

Титана диоксид (Е 171);

Индигокармин (Е 132);

Железа оксид желтый (Е 172);

Желатин.

Состав чернил для надпечатки

Аммония гидроксид, этиловый спирт, железа оксид черный, изопропиловый спирт, н-бутиловый спирт, калия гидроксид, пропиленгликоль, шеллак фарм. качества, вода

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

очищенная.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

После вскрытия блистер использовать в течение 9 дней.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не подвергать замораживанию.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Германия

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Тел.: +49 - 6132 - 77 0

Факс: +49 - 6132 - 72 0

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3

Тел.: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.01.2023 № 593
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Электронная почта: info.ru@boehringer-ingelheim.com

Республика Казахстан

Филиал «Берингер Ингельхайм Фарма Геселлшафт м.б.Х»

050008, г. Алматы, пр. Абая, 52, БЦ «Innova Tower», 7 этаж

Тел.: +7-727-250-00-77

Факс: +7-727-244-51-77

Электронная почта: PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000562)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 09.02.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Спирива® доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.