

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Спирива Респимат, 2,5 мкг/доза, раствор для ингаляций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тиотропия бромид

Каждая ингаляционная доза содержит 2,5 мкг тиотропия (в виде тиотропия бромид моногидрата 3,1235 мкг).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензалкония хлорид 1,105 мкг (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для ингаляций.

Прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор в картридже вместимостью 4,5 мл, помещенном в алюминиевый цилиндр.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)

Препарат показан к применению у взрослых пациентов.

Поддерживающее лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких. Поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке; улучшение качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижение частоты обострений.

Бронхиальная астма

Препарат показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 до 18 лет.

Дополнительная поддерживающая терапия у пациентов с 6 лет с бронхиальной астмой, с сохраняющимися симптомами заболевания на фоне приема, по крайней мере, ингаляционных глюкокортикостероидов; уменьшение симптомов бронхиальной астмы, улучшение качества жизни и снижение частоты обострений.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая терапевтическая доза составляет две ингаляции спрея из ингалятора Респимат (5 мкг/терапевтическая доза) один раз в день в одно и то же время суток (см. «Инструкции по применению», раздел. 6.6.).

При лечении бронхиальной астмы полный терапевтический эффект наступает через несколько дней.

Особые группы пациентов

У пожилых пациентов, пациентов с нарушениями функции печени и пациентов с небольшими нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) можно использовать препарат Спирива Респимат в рекомендуемой дозе.

Однако, использование препарата у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) должно тщательно мониторироваться.

Дети

ХОБЛ обычно не встречается у детей.

Безопасность и эффективность препарата Спирива Респимат у детей до одного года не установлены.

Способ применения

Ингаляционно.

Подробные инструкции по применению препарата Спирива Респимат (подготовка устройства к первому использованию, ежедневное применение, уход за устройством) приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к тиотропия бромиду, к атропину или его производным (например, ипратропия бромиду или окситропия бромиду) или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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

Препарат Спирива Респимат, как бронходилататор, применяемый один раз в день для поддерживающего лечения, не должен применяться в качестве начальной терапии при острых приступах бронхоспазма или для устранения остро возникающих симптомов. В случае развития острого приступа используются быстродействующие β_2 -агонисты.

Бронхиальная астма

Препарат Спирива Респимат не должен использоваться для лечения бронхиальной астмы в качестве терапии первой линии. Пациентам следует рекомендовать на фоне приема препарата Спирива Респимат продолжать противовоспалительную терапию (например, ингаляционными кортикостероидами), даже если симптомы уменьшаются.

Гиперчувствительность

После применения препарата могут развиваться немедленные реакции гиперчувствительности.

Бронхоспазм

Ингаляция препарата может вызывать бронхоспазм.

Почечная недостаточность

При умеренной или тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) прием препарата следует вести под тщательным наблюдением, как и при приеме всех лекарственных препаратов, экскретируемых преимущественно почками.

Нарушения со стороны органа зрения

Пациенты должны быть ознакомлены с инструкцией по применению. Не следует допускать попадания раствора или аэрозоля в глаза. Боль или дискомфорт в глазах,

нечеткое зрение, зрительные ореолы, цветные пятна перед глазами в сочетании с покраснением глаз, отек конъюнктивы и роговицы могут быть симптомами острой закрытоугольной глаукомы. При развитии любой комбинации этих симптомов следует немедленно обратиться к специалисту. Глазные капли, обладающие миотическим действием, не считаются эффективным лечением.

Препарат Спирива Респимат не должен использоваться чаще, чем один раз в день. Картриджи Спирива должны использоваться только с ингалятором Респимат.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат содержит 0,001105 мг бензалкония хлорида в каждой ингаляционной дозе. Бензалкония хлорид может вызывать затруднения при дыхании (бронхоспазм), особенно если у Вас бронхиальная астма. Проявляется свистящим и затрудненным дыханием. Пациенты с астмой подвержены повышенному риску этих нежелательных реакций.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Хотя специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось, тиотропия бромид применялся совместно с другими препаратами для лечения ХОБЛ, включая симпатомиметические бронходилататоры, метилксантины, стероиды для приема внутрь и ингаляционного применения, антигистаминные препараты, муколитики, модификаторы лейкотриенов, кромоны, анти-IgE препараты, при этом клинических признаков лекарственного взаимодействия не отмечалось.

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

Длительное совместное применение тиотропия бромида с другими м-холиноблокирующими препаратами не изучалось. Поэтому долгосрочное совместное применение препарата Спирива Респимат с другими м-холиноблокирующими препаратами не рекомендуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о влиянии препарата Спирива Респимат на беременность ограничены. В доклинических исследованиях при изучении репродуктивной токсичности не получено указаний на прямое или опосредованное неблагоприятное влияние препарата. В качестве меры предосторожности предпочтительнее воздержаться от использования препарата Спирива Респимат во время беременности.

Лактация

Клинические данные о влиянии тиотропия бромида на женщин, кормящих грудью, отсутствуют. Согласно исследованиям на грызунах в период лактации, небольшое количество тиотропия выделяется с грудным молоком.

Препарат не должен применяться у беременных или кормящих грудью женщин, если потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода и ребенка. На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка.

Фертильность

Данные по фертильности отсутствуют.

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

Исследования по изучению влияния на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились. Следует соблюдать осторожность при выполнении данных видов деятельности, так как возможно развитие головокружения или нечеткости зрения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Многие из перечисленных ниже нежелательных реакций могут быть обусловлены холиноблолирующими свойствами препарата.

Нежелательные реакции 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 ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота возникновения у пациентов с астмой	Частота возникновения у пациентов с ХОБЛ	Нежелательная реакция
Нарушения метаболизма и питания	частота неизвестна*	частота неизвестна*	дегидратация
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	нечасто	головокружение
	нечасто	редко	бессонница
Нарушения со стороны органа зрения	частота неизвестна*	редко	повышение внутриглазного давления, глаукома, нечеткость зрения
Нарушения со стороны сердца	частота неизвестна*	редко	мерцательная аритмия, тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию)
	нечасто	редко	ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	нечасто	нечасто	кашель, фарингит, дисфония
	нечасто	редко	бронхоспазм
	редко	редко	носовое кровотечение
	частота неизвестна*	редко	ларингит
	частота неизвестна*	частота неизвестна*	синусит
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	нечасто	часто	незначительная преходящая сухость слизистой оболочки рта
	редко	нечасто	запор

	нечасто	нечасто	орофарингеальный кандидоз
	частота неизвестна*	редко	дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс, глоссит
	редко	редко	гингивит
	редко	частота неизвестна*	стоматит
	частота неизвестна*	частота неизвестна*	кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	частота неизвестна*	редко	кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	нечасто	сыпь
	редко	нечасто	зуд
	редко	редко	ангионевротический отек, крапивница
	редко	частота неизвестна*	гиперчувствительность, включая реакции немедленного типа
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	частота неизвестна*	частота неизвестна*	припухлость суставов
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	частота неизвестна*	нечасто	дизурия, задержка мочи (чаще у мужчин с наличием предрасполагающих факторов)
	редко	редко	инфекции мочевыводящих путей

* Нежелательная реакция отнесена к категории «частота неизвестна», так как не наблюдалась у пациентов в ходе испытания согласно данным объединенной базы по клиническим исследованиям. Поскольку в исследовании участвовало менее 10 000 пациентов (N = 1,930 у пациентов с астмой; N = 3,282 у пациентов с ХОБЛ), то категория «очень редко (<1/10 000)» не могла быть присвоена данной реакции.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон/Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<https://www.rceth.by>

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 Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

При применении высоких доз препарата возможны проявления м-холиноблокирующего действия.

После 14-дневного ингаляционного применения тиотропия бромид в дозах, достигавших 40 мкг, у здоровых лиц не наблюдалось значимых неблагоприятных явлений, кроме чувства сухости слизистой оболочки носа и ротоглотки, частота которых зависела от величины дозы (10 – 40 мкг в день). Исключение составляло отчетливое снижение саливации, начиная с 7 дня применения препарата. В шести долгосрочных исследованиях у пациентов с ХОБЛ при ингаляционном применении раствора тиотропия бромид в суточной дозе 10 мкг в течение 4 – 48 недель не наблюдалось существенных нежелательных явлений.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; другие средства для ингаляционного введения, применяемые для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей; антихолинергические средства. Код АТХ: R03BB04

Механизм действия

Тиотропия бромид – антимускариновый препарат длительного действия, в клинической практике часто называемый м-холиноблокирующим средством. Препарат обладает одинаковым сродством к M1 - M5 подтипам мускариновых рецепторов. Результатом ингибирования M3-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется не менее 24 часов.

Фармакодинамические эффекты

Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленной диссоциацией препарата от M3-рецепторов; период полудиссоциации существенно более длительный, чем у ипратропия бромид. При ингаляционном способе введения тиотропия бромид, как N-четвертичное производное аммония, оказывает местный избирательный эффект (на бронхи), при этом в терапевтических дозах не вызывает системных м-холиноблокирующих нежелательных реакций. Диссоциация от M2-рецепторов происходит быстрее, чем от M3-рецепторов, что свидетельствует о преобладании селективности в отношении M3 подтипа рецепторов над M2-рецепторами. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация препарата из связи с рецепторами обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у

пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Бронходилатация, развивающаяся после ингаляции тиотропия бромид, обусловлена, в первую очередь, местным (на дыхательные пути), а не системным действием.

Клиническая эффективность и безопасность

В клинических исследованиях было показано, что применение препарата Спирива Респимат один раз в день приводит к значительному улучшению (по сравнению с плацебо) функции легких (объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)) в течение 30 минут после использования первой дозы. Улучшение функции легких сохраняется в течение 24 часов при равновесной концентрации.

Фармакодинамическое равновесие достигалось в течение одной недели. Спирива Респимат значительно улучшал утреннюю и вечернюю пиковую объемную скорость выдоха (ПОСВ), измеренную больными. Применение препарата Спирива Респимат приводило к уменьшению (по сравнению с плацебо) использования бронходилататора в качестве средства скорой помощи.

Бронходилатирующий эффект препарата сохраняется на протяжении 48 недель применения препарата; признаков привыкания не отмечается.

Анализ комбинированных данных двух рандомизированных, плацебо-контролируемых, перекрестных клинических исследований показал, что бронходилатирующий эффект препарата Спирива Респимат (5 мкг) после 4-недельного периода лечения был в количественном отношении выше, чем эффект препарата Спирива (18 мкг).

В долгосрочных (12-месячных) исследованиях было установлено, что Спирива Респимат значительно уменьшает одышку; улучшает качество жизни; снижает психосоциальное воздействие ХОБЛ и увеличивает активность.

Препарат Спирива Респимат достоверно улучшал общее состояние здоровья (общий балл) по сравнению с плацебо к концу двух 12-месячных исследований, это различие сохранялось на протяжении всего периода лечения; препарат Спирива Респимат значительно уменьшал число обострений ХОБЛ и увеличивал период до момента первого обострения по сравнению с плацебо.

Доказано, что Спирива Респимат уменьшает риск обострения ХОБЛ и значительно снижает количество случаев госпитализации.

При ретроспективном анализе отдельных клинических исследований было замечено статистически недостоверное увеличение, по сравнению с плацебо, количества случаев смерти у пациентов с нарушениями ритма сердца. Однако эти данные статистически не подтверждены и могут быть связаны с заболеванием сердца.

В клинических исследованиях у пациентов, страдающих бронхиальной астмой и продолжающих испытывать симптомы заболевания, несмотря на поддерживающую терапию ингаляционным кортикостероидом, в том числе в комбинации с длительно-действующим агонистом β_2 -адренорецепторов, было установлено, что добавление препарата Спирива Респимат к поддерживающей терапии приводило к достоверному улучшению функции легких по сравнению с плацебо, значительно уменьшало число серьезных обострений и периодов ухудшения симптомов бронхиальной астмы, и увеличивало период до первого их наступления, приводило к достоверному улучшению качества жизни и увеличению числа пациентов с положительным ответом на поддерживающую терапию. Бронходилатирующий эффект препарата сохранялся на протяжении 1 года применения, признаков привыкания не отмечалось.

Дети

Согласно данным III фазы клинического исследования, было проведено одно 12-месячное и одно 12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием детей 12-17 лет (789 пациентов с астмой, 264 из которых получали Спирива Респимат) и 6-11 лет (801 пациент с астмой, 265 из которых получали

Спирива Респимат). Во всех исследованиях пациенты получали базисную терапию (например, ингаляционные кортикостероиды).

Подростки 12-17 лет

Согласно данным 12-месячного исследования в группе пациентов с симптомами астмы Спирива Респимат показал значительное улучшение функции легких по сравнению с группой пациентов, получающих плацебо в дополнение к базисной терапии.

- на 24-й неделе среднее улучшение пикового и минимального ОФВ1 составило 0,174 л (95 % доверительный интервал (ДИ): от 0,076 до 0,272 л, $p=0,0005$) и 0,117 л (95 % ДИ: от 0,010 до 0,223 л, $p=0,0320$) соответственно;
- на 24 неделе Спирива Респимат значительно улучшал утреннюю и вечернюю пиковую скорость выдоха (ПСВ) (утром 15,8 л/мин; 95 % ДИ: 2,3, 29,3 л/мин, $p=0,0214$; вечером 16,7 л/мин; 95 % ДИ: 3,4, 30,0 л/мин, $p=0,0137$);
- бронхорасширяющее действие препарата Спирива Респимат сохранялось в течение 1 года применения без признаков тахифилаксии.

Согласно данным 12- недельного исследования в группе пациентов с симптомами астмы, получающих поддерживающую терапию в сочетании с одним или более препаратами сравнения, Спирива Респимат показал улучшение функции легких по сравнению с группой пациентов, получающих плацебо в дополнении к базисной терапии. Однако по сравнению с базисным лечением различия пикового и минимального ОФВ1 не были статистически значимыми.

- на 12-й неделе среднее улучшение пикового и минимального ОФВ1 составило 0,090 л (95 % ДИ: от 0,019 до 0,198 л, $p = 0,1039$) и 0,054 л (95 % ДИ: от 0,061 до 0,168 л, $p = 0,3605$) соответственно;
- на 12-й неделе препарат Спирива Респимат значительно улучшал утреннюю и вечернюю ПСВ (утром 17,4 л/мин; 95 % ДИ: от 5,1 до 29,6 л/мин; вечером 17,6 л/мин; 95 % ДИ: от 5,9 до 29,6 л/мин).

Дети 6-11 лет

Согласно данным 12- месячного исследования в группе пациентов с симптомами астмы Спирива Респимат показал значительное улучшение функции легких и контроля над астмой по сравнению с группой пациентов, принимающих плацебо дополнительно к базисной терапии.

- на 24-й неделе среднее улучшение пикового и минимального ОФВ1 составило 0,164 л (95 % ДИ: 0,103–0,225 л, $p < 0,0001$) и 0,118 л (95 % ДИ: 0,048–0,188 л, $p=0,0010$) соответственно.
- бронхорасширяющее действие препарата Спирива Респимат сохранялось в течение 1 года применения без признаков тахифилаксии.

Согласно данным 12-недельного исследования у пациентов с симптомами, получающих поддерживающую терапию в сочетании с одним или более препаратами сравнения, препарат Спирива Респимат показал значительное улучшение функции легких по сравнению с группой пациентов, принимающих плацебо дополнительно к базисной терапии.

На 12 неделе среднее улучшение пикового и минимального ОФВ1 составило 0,139 л (95 % ДИ: от 0,075 до 0,203 л, $p < 0,0001$) и 0,087 л (95 % ДИ: от 0,019 до 0,154 л, $p=0,0117$) соответственно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Тиотропия бромид - четвертичное производное аммония, умеренно растворимое в воде. Тиотропия бромид выпускается в виде раствора для ингаляций, который применяется с помощью ингалятора Респимат. Приблизительно 40 % от величины ингаляционной дозы осаждается в легких, остальное количество поступает в желудочно-кишечный тракт.

Некоторые фармакокинетические данные, описанные ниже, были получены при использовании доз, превышающих рекомендуемые для лечения.

Абсорбция

После ингаляции раствора молодыми здоровыми добровольцами установлено, что в системную циркуляцию поступает около 33 % от величины ингаляционной дозы. Прием пищи не влияет на всасывание тиотропия бромид, в связи с тем, что он плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 2 – 3 %. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 5 – 7 минут после ингаляции. На стадии динамического равновесия пиковая концентрация тиотропия в плазме крови у пациентов с ХОБЛ составляет 10,5 пг/мл и быстро снижается. Это указывает на мультикомпарментный тип распределения препарата. На стадии динамического равновесия базальная концентрация тиотропия в плазме крови составляет 1,6 пг/мл. На стадии динамического равновесия пиковая концентрация тиотропия в плазме крови у пациентов с бронхиальной астмой составляла 5,15 пг/мл и достигалась через 5 мин.

Распределение

Связывание препарата с белками плазмы составляет 72 %; объем распределения - 32 л/кг. Исследования показали, что тиотропия бромид не проникает через гематоэнцефалический барьер.

Биотрансформация

Степень биотрансформации незначительна. Это подтверждается тем, что после внутривенного введения препарата молодым здоровым добровольцам в моче обнаруживается 74 % субстанции тиотропия бромид в неизменном виде. Тиотропия бромид является эфиром, который расщепляется на этанол-N-метилскопин, и дитиенилгликолиевую кислоту; эти соединения не связываются с мускариновыми рецепторами.

В исследованиях *in vitro* показано, что некоторая часть препарата (< 20 % от дозы после внутривенного введения) метаболизируется путем окисления цитохромом P450 с последующей конъюгацией с глютамином и образованием различных метаболитов. Данный механизм может тормозиться ингибиторами изоферментов CYP450 2D6 и 3A4, хинидин, кетоконазол и гестоден. Таким образом, CYP450 2D6 и 3A4 участвуют в метаболизме препарата. Тиотропия бромид даже в сверхтерапевтических концентрациях не ингибирует цитохром P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 или 3A в микросомах печени человека.

Элиминация

Терминальный период полувыведения тиотропия бромид после ингаляции составляет от 27 до 45 часов у пациентов с ХОБЛ. У пациентов с астмой эффективный период полувыведения после ингаляции составляет 34 ч.

Общий клиренс после внутривенного введения препарата молодым здоровым добровольцам составлял 880 мл/мин. Тиотропия бромид после внутривенного введения в основном выводится почками в неизменном виде (74 %). После ингаляции раствора у пациентов с ХОБЛ почечная экскреция составляет 18,6 % (0,93 мкг), оставшаяся неабсорбированная часть выводится через кишечник. В стадии фармакокинетического равновесия у пациентов с астмой 11,9 % (0,595 мкг) дозы выводится в неизменном виде с мочой через 24 часа после приема препарата. Почечный клиренс тиотропия бромид превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о его канальцевой секреции. После длительного ингаляционного приема препарата один раз в день пациентами с ХОБЛ фармакокинетическое равновесие достигается на 7 день; при этом в дальнейшем не наблюдается аккумуляции.

Линейность (нелинейность)

Тиотропий демонстрирует линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне независимо от лекарственной формы.

Почечная недостаточность

После ингаляционного применения тиотропия один раз в день в период устойчивого состояния фармакокинетики у пациентов с ХОБЛ и незначительными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) отмечалось небольшое увеличение величин $AUC_{0-6,ss}$ на 1,8-30 % и $C_{max,ss}$ по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин). У пациентов с ХОБЛ и умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 50 мл/мин) внутривенное применение тиотропия бромида приводило к двукратному увеличению общего воздействия (площадь под кривой «концентрация/время» $AUC_{0-4ч}$ увеличивалась на 82 %, а величина C_{max} увеличивалась на 52 %) по сравнению с пациентами с ХОБЛ и нормальной функцией почек. Аналогичное повышение концентрации в плазме отмечалось и после ингаляции сухого порошка.

У пациентов с бронхиальной астмой и незначительными нарушениями функции почек (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) ингаляционное применение тиотропия бромида не приводило к значительному увеличению воздействия в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

Предполагается, что печеночная недостаточность не оказывает значительного влияния на фармакокинетику тиотропия бромида, так как тиотропия бромид преимущественно выводится почками и с помощью неферментативного расщепления эфирной связи с образованием производных, которые не обладают фармакологической активностью.

Лица пожилого возраста

В пожилом возрасте отмечается снижение почечного клиренса тиотропия (347 мл/мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте до 65 лет и 275 мл/мин у пациентов с ХОБЛ и астмой старше 65 лет). Установлено, что у пациентов с бронхиальной астмой воздействие тиотропия бромида не зависит от возраста пациентов.

5.3. Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

Острая ингаляционная и пероральная токсичность у мышей, крыс и собак была низкой, следовательно, токсические эффекты от передозировки препарата у человека маловероятны. Во время исследований фармакологической безопасности с однократным применением отмечали антихолинергические эффекты, в том числе такие нежелательные реакции, как мидриаз, повышение частоты сердечных сокращений и удлинение времени прохождения по желудочно-кишечному тракту.

Множественное применение

Нежелательные реакции в исследованиях многократных доз у крыс, мышей и собак были связаны с антихолинергическими свойствами тиотропия бромида, включая мидриаз, учащение пульса, запор, снижение прибавки массы тела, снижение секреции слюнных и слезных желез. Другие значимые изменения включали: легкое раздражение слизистой верхних дыхательных путей у крыс, связанное с ринитом, и изменения эпителия носовой полости и гортани, а также простатит в сочетании с белковоподобными отложениями и образованием камней в мочевом пузыре у самцов крыс, увеличение массы легких у крыс и снижение массы сердца у собак.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях репродуктивной токсичности у кроликов и крыс неблагоприятные

эффекты со стороны беременности, эмбриофетального развития, родоразрешения или постнатального развития возникали только после введения доз, токсичных для организма самок. В исследовании фертильности и общей репродуктивной токсичности на крысах у родительских особей и их потомков во всех дозировках не отмечали признаков какого-либо нежелательного влияния на фертильность или способность к спариванию.

У неполовозрелых крыс, подвергшихся воздействию с 7-го дня жизни до половой зрелости, зарегистрировали те же прямые и косвенные фармакологические изменения, что и в исследованиях токсичности многократных доз, а также ринит. Признаки системной токсичности обнаружены не были, так же как и значимые с токсикологической точки зрения эффекты на основные показатели развития, развитие трахеи и жизненно важных органов.

Мутагенность

В серии исследований мутагенности *in vivo* и *in vitro* тиотропия бромид не вызывал генных мутаций у прокариот и эукариот, хромосомных повреждений *in vitro* и *in vivo* или первичных повреждений ДНК.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Бензалкония хлорид

Динатрия эдетат

Хлористоводородная кислота 1 М (для коррекции pH)

Вода очищенная

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

6.5. Характер и содержание упаковки

Ингалятор Респимат в комплекте с картриджем вместимостью 4,5 мл, помещенным в алюминиевый цилиндр. Картридж содержит не менее 4 мл раствора для ингаляций, что соответствует не менее 60 ингаляционным дозам. Ингалятор и цилиндр с картриджем и листком - вкладышем в картонную пачку.

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

Инструкции по применению

Введение

Прочитайте эти Инструкции по применению перед началом использования препарата Спирива Респимат.

Вам нужно будет использовать этот ингалятор только **ОДИН РАЗ В ДЕНЬ**. Каждый раз при применении его делайте **ДВЕ ИНГАЛЯЦИИ**.



Как хранить ингалятор Спирива Респимат

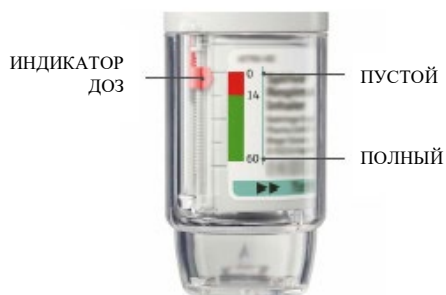
- Храните Спирива Респимат в недоступном для детей месте.
- Не замораживайте Спирива Респимат.
- Если ингалятор Спирива Респимат не использовался более 7 дней, направьте его перед применением вниз и нажмите один раз на кнопку подачи дозы.
- Если ингалятор Спирива Респимат не использовался более 21 дня, повторите шаги 4-6 из раздела «Подготовка к первому использованию» до появления облачка аэрозоля. Затем повторите шаги 4-6 еще три раза.
- Не используйте ингалятор Спирива Респимат после окончания срока годности.
- Не трогайте прокалывающий элемент внутри прозрачной гильзы.

Как ухаживать за Вашим ингалятором Спирива Респимат

Очищайте мундштук, включая металлическую часть внутри мундштука, влажной тряпочкой или тканью, по меньшей мере один раз в неделю.

Любое незначительное изменение цвета мундштука не влияет на работу Вашего ингалятора Спирива Респимат.

Как определить, когда нужен новый ингалятор Спирива Респимат

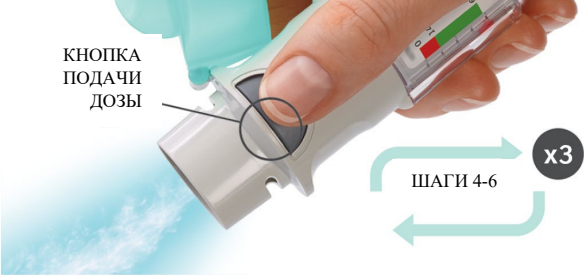


- Ваш ингалятор Спирива Респимат содержит 60 ингаляционных доз (т.е. 30 терапевтических доз) при условии применения в соответствии с указаниями (две ингаляционные дозы один раз в день).

- Индикатор доз показывает, сколько примерно доз еще осталось.
- Когда индикатор доз покажет на красную область шкалы, это означает, что лекарства осталось примерно на 7 дней (14 ингаляционных доз).
- Когда индикатор доз ингалятора достигнет конца красной шкалы, ингалятор Спирива Респимат автоматически заблокируется - больше не может быть получено ни одной ингаляционной дозы (поворот прозрачной гильзы будет невозможен).
- Через три месяца после первого использования Спирива Респимат следует выбросить, даже если он полностью не использован.

Подготовка к первому использованию

1 Снимите прозрачную гильзу • Держите колпачок закрытым. • Нажмите стопорную кнопку и сильно потяните при этом другой рукой за прозрачную гильзу.	
2 Вставьте картридж • Вставьте картридж узким концом в ингалятор. • Поставьте ингалятор дном картриджа на твердую поверхность и сильно нажмите на него, пока картридж не встанет на место со щелчком.	
3 Установите на место прозрачную гильзу • Установите прозрачную гильзу на место до щелчка.	
4 Поверните • Держите колпачок закрытым. • Поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, пока не раздастся щелчок (пол-оборота).	

5 Откройте Откройте колпачок до упора.	
6 Нажмите • Направьте ингалятор вниз. • Нажмите кнопку подачи дозы. • Закройте колпачок. • Повторите шаги 4-6 до появления облачка аэрозоля. • После появления облачка аэрозоля повторите шаги 4-6 еще три раза.	

Ежедневное применение

Поверните • Держите колпачок закрытым. • Поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, до щелчка (пол-оборота).	
Откройте • Откройте колпачок до упора.	

Нажмите

- Сделайте медленный полный выдох.
- Обхватите мундштук губами, не перекрывая воздухозаборники.
- Делая медленный, глубокий вдох через рот, **нажмите** кнопку подачи дозы и продолжайте делать вдох.
- Задержите дыхание примерно на 10 секунд или так долго, как Вы можете.
- Для получения второй ингаляционной дозы повторите: Поверните, Откройте, Нажмите.
- Закройте крышку устройства до следующего использования ингалятора.



Нет особых требований к утилизации.

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-ingenlheim.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел.: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

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

Республика Беларусь

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Электронная почта: pvlocalcis.mos@boehringer-ingenlheim.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-ingenlheim.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003147)-(ПГ-RU)

ЛП-№003147-ГП-KZ
ЛП-№003147-ГП-BY

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 17.02.2026 № 2914
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Спирива Респимат доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register> и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации).