

## Листок-вкладыш – информация для пациента

### Спирива® Респимат®

2,5 мкг/доза, раствор для ингаляций

Действующее вещество: тиотропия бромид

**Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.**

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

### Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Спирива® Респимат®, и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед применением препарата Спирива® Респимат®
3. Применение препарата Спирива® Респимат®
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата Спирива® Респимат®
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

#### **1. Что из себя представляет препарат Спирива® Респимат®, и для чего его применяют**

Препарат Спирива® Респимат® содержит действующее вещество тиотропия бромид, который является бронходилататором длительного действия. Тиотропия бромид способствует расширению дыхательных путей и облегчению процесса дыхания.

### Показания к применению

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)*

Препарат применяется у взрослых пациентов.

- поддерживающее лечение пациентов с ХОБЛ, хроническим бронхитом, эмфиземой легких;
- поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке;
- улучшение качества жизни, нарушенного вследствие ХОБЛ, и снижение частоты обострений.

*Бронхиальная астма*

Препарат применяется 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.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

## **2. О чем следует знать перед применением препарата Спирива® Респимат®**

### **Противопоказания**

**Не применяйте препарат Спирива® Респимат®:**

- если у Вас или Вашего ребенка аллергия на тиотропия бромид, атропин или его производные (например, ипратропия бромид или окситропия бромид) или на любой из компонентов препарата, перечисленных в разделе 6 листка-вкладыша.

### **Особые указания и меры предосторожности**

Перед применением препарата Спирива® Респимат® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Незамедлительно обратитесь к лечащему врачу, если после применения препарата:

- появилась аллергическая реакция;
- Вы почувствовали внезапное, быстро ухудшающееся затрудненное дыхание (усиление одышки). В таком случае немедленно прекратите применение препарата и обратитесь к лечащему врачу, так как это может быть признаком угрожающего для жизни состояния, называемого бронхоспазмом (внезапное появление одышки).

Обязательно предупредите Вашего лечащего врача, если какое-либо из указанных состояний относится к Вам или Вашему ребенку:

- нарушения мочеиспускания (например, из-за пережатия шейки мочевого пузыря вследствие увеличения предстательной железы);
- предрасположенность к развитию определенной формы глаукомы (закрывтоугольная глаукома);
- умеренная или тяжелая почечная недостаточность (нарушение функции почек).

Препарат Спирива® Респимат® для таких пациентов должен назначаться с осторожностью. Своевременно сообщите о своем состоянии врачу, чтобы он назначил правильное лечение.

### **Не допускайте попадания препарата в глаза!**

Внимательно ознакомьтесь с правилами использования картриджей Спирива®, которые применяются только с ингалятором Респимат® (см. раздел «3. Применение препарата Спирива® Респимат®»).

Обратитесь к офтальмологу, если при попадании препарата в глаза появились следующие симптомы (один или несколько):

- боль и дискомфорт в глазах;
- нечеткое зрение;
- появление ореола (свечения) у предметов или цветных пятен перед глазами;

- отек роговицы;
- покраснение глаз;
- конъюнктивальный застой (застой крови в конъюнктиве).

Вышеуказанные симптомы могут свидетельствовать о развитии закрытоугольной глаукомы. Если развивается любая комбинация этих симптомов, требуется применение глазных капель по согласованию с врачом.

### **Дети и подростки**

Препарат Спирива® Респимат® применяется у детей с 6 лет. Не давайте Спирива® Респимат® детям до 6 лет, поскольку безопасность и эффективность препарата у детей младше 6 лет не установлены.

### **Другие препараты и препарат Спирива® Респимат®**

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Следующие препараты можно применять совместно с препаратом Спирива® Респимат®:

- симпатомиметики (применяются для расширения бронхов);
- метилксантины (применяются для лечения бронхиальной астмы, астматического статуса, хронического бронхита, эмфиземы лёгких);
- пероральные и ингаляционные стероиды (противовоспалительные препараты);
- антигистаминные препараты (противоаллергические препараты);
- муколитики (препараты, разжижающие мокроту);
- модификаторы лейкотриенов, анти-IgE, кромоны (противовоспалительные, противоаллергические препараты).

Одновременное применение Спирива® Респимат® с  $\beta_2$ -агонистами (применяются для расширения бронхов), ингаляционными глюкокортикостероидами и их комбинациями не влияет на действие Спирива® Респимат®.

Не рекомендуется длительное совместное применение препарата Спирива® Респимат® с другими м-холиноблокирующими препаратами (применяются для лечения бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни лёгких) ввиду отсутствия данных.

Проконсультируйтесь с лечащим врачом, если Вы **не знаете**, когда следует применять данные препараты совместно с препаратом Спирива® Респимат®.

### **Беременность и грудное вскармливание**

Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Если Вы беременны, применение препарата возможно, только если Ваш врач рекомендовал принимать его, зная о Вашей беременности.

На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка.

Если Вы забеременели во время применения данного препарата, незамедлительно сообщите об этом врачу. Врач примет решение о возможности продолжения лечения.

### **Управление транспортными средствами и работа с механизмами**

Исследования по влиянию препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами не проводились.

Во время применения препарата Спирива® Респимат® могут возникать такие нежелательные реакции, как головокружение и нечеткость зрения.

Если у Вас возникли подобные нежелательные реакции, воздержитесь от управления транспортными средствами и работы с механизмами до исчезновения указанных нежелательных реакций.

### **Препарат Спирива® Респимат® содержит бензалкония хлорид**

Бензалкония хлорид может вызывать бронхоспазм.

### **3. Применение препарата Спирива® Респимат®**

Всегда применяйте препарат в полном соответствии с листком-вкладышем или с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

#### **Рекомендуемая доза**

Препарат применяется один раз в день по две ингаляции в одно и то же время суток.

#### **Путь и (или) способ введения**

Ингаляционно.

Подробные инструкции по применению препарата Спирива® Респимат® (подготовка устройства к первому использованию, ежедневное применение, а также ответы на часто задаваемые вопросы) Вы найдете на обратной стороне листка-вкладыша в соответствующем разделе «Инструкции по применению».

#### **Продолжительность терапии**

Продолжительность Вашей терапии определяется лечащим врачом и зависит от текущего состояния заболевания и степени тяжести нежелательных реакций. Следовательно, Вам не следует самостоятельно изменять или даже прекращать терапию.

#### **Если Вы применили препарат Спирива® Респимат® больше, чем следовало**

Не превышайте рекомендуемую дозу, так как увеличение дозы не обеспечит Вам дополнительной терапевтической пользы, но может привести к развитию таких нежелательных реакций, как сухость во рту и сухость слизистой оболочки носа.

#### **Если Вы забыли применить препарат Спирива® Респимат®**

Не применяйте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Выполните следующую ингаляцию в назначенной дозе в обычное время. Если Вы систематически забываете выполнить ингаляцию в назначенной дозе, возможен риск усугубления одышки.

#### **Если Вы прекратили применение препарата Спирива® Респимат®**

В таком случае возможно усугубление одышки при определенных обстоятельствах. Поэтому не прерывайте или не прекращайте лечение препаратом Спирива® Респимат® без консультации с Вашим лечащим врачом.

При наличии дополнительных вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

#### **4. Возможные нежелательные реакции**

Подобно всем лекарственным препаратам, препарат Спирива® Респимат® может вызывать нежелательные реакции, однако, они возникают не у всех.

**Прекратите применение препарата и незамедлительно свяжитесь с лечащим врачом, если у Вас или Вашего ребенка появились следующие серьезные нежелательные реакции:**

**Редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- приступ затрудненного дыхания, вызванный сужением дыхательных путей (бронхоспазм);
- аллергические реакции, такие как массивный отек языка, губ, лица, ротоглотки (ангионевротический отек);
- ощущение нерегулярного или учащенного сердцебиения (наджелудочковая тахикардия, приступ аритмии).

Оценив Ваше состояние, врач может изменить схему лечения, решить прекратить лечение или снизить дозу.

Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при применении препарата Спирива® Респимат®:

#### Пациенты с ХОБЛ

**Часто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- сухость во рту легкой степени выраженности.

**Нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- головокружение;
- кашель;
- боль в горле и дискомфорт при глотании (фарингит);
- охриплость или осиплость голоса (дисфония);
- запор;
- грибковые инфекции полости рта и горла (кандидоз ротоглотки);
- сыпь;
- зуд;

- нарушения мочеиспускания (дизурия);
- задержка мочи.

**Редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- бессонница;
- повышение внутриглазного давления;
- глаукома;
- нечеткость зрения;
- ощущение сердцебиения;
- носовое кровотечение;
- воспалительный процесс слизистой оболочки гортани (ларингит);
- затруднение глотания (дисфагия);
- заброс содержимого желудка в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс);
- воспаление языка, которое может сопровождаться болью или изменением внешнего вида (глоссит);
- воспаление десен (гингивит);
- кожные инфекции и язвы на коже;
- сухость кожи;
- крапивница;
- инфекции мочевыводящих путей.

**Неизвестно** (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):

- обезвоживание (дегидратация);
- воспаление придаточных пазух носа (синусит);
- воспаление слизистой оболочки рта (стоматит);
- кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость (паралич кишечной мускулатуры);
- реакции повышенной чувствительности, включая реакции немедленного типа;
- припухлость суставов.

#### Пациенты с бронхиальной астмой

**Нечасто** (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- головокружение;
- бессонница;
- ощущение сердцебиения;
- кашель;
- боль в горле и дискомфорт при глотании (фарингит);
- охриплость или осиплость голоса (дисфония);
- сухость во рту легкой степени выраженности.
- грибковые инфекции полости рта и горла (кандидоз ротоглотки);
- сыпь.

**Редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

- носовое кровотечение;
- запор;
- воспаление десен (гингивит);
- воспаление слизистой оболочки рта (стоматит);
- крапивница;
- зуд;
- реакции повышенной чувствительности, включая реакции немедленного типа;
- инфекции мочевыводящих путей.

**Неизвестно** (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):

- обезвоживание (дегидратация);
- повышение внутриглазного давления;
- глаукома;
- нечеткость зрения;
- воспаление придаточных пазух носа (синусит);
- воспалительный процесс слизистой оболочки гортани (ларингит);
- затруднение глотания (дисфагия);
- заброс содержимого желудка в пищевод (гастроэзофагеальный рефлюкс);
- воспаление языка, которое может сопровождаться болью или изменением внешнего вида (глоссит);
- кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость (паралич кишечной мускулатуры);
- кожные инфекции и язвы на коже;
- сухость кожи;
- припухлость суставов;
- нарушения мочеиспускания (дизурия);
- задержка мочи.

### **Сообщение о нежелательных реакциях**

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую (см. ниже). Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

*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](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

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

*Республика Беларусь*

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь  
220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а  
Телефон/Факс: +375 (17) 242 00 29  
Электронная почта: rcpl@rceth.by  
<http://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) 78 98 28  
Электронная почта: farm@dari.kz  
<http://www.ndda.kz>

## **5. Хранение препарата Спирива® Респимат®**

Храните препарат в недоступном для ребенка месте так, чтобы ребенок не мог увидеть его.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на ингаляторе или картонной пачке после «Годен до:». Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

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

Срок годности препарата 3 года. Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

Не применяйте препарат, если Вы заметили видимые признаки непригодности препарата для применения.

Не выбрасывайте препарат с бытовыми отходами или в канализацию. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

## **6. Содержимое упаковки и прочие сведения**

### **Препарат Спирива® Респимат® содержит**

Действующим веществом является тиотропия бромид в виде тиотропия бромида моногидрата.

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

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: бензалкония хлорид, динатрия эдетат, хлористоводородная кислота 1 М, вода очищенная.

## **Внешний вид Спирива® Респимат® и содержимое упаковки**

Раствор для ингаляций.

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

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.

## **Держатель регистрационного удостоверения**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

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

Тел.: +49 6132 77 0

Факс: +49 6132 72 0

Электронная почта: [info.ru@boehringer-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.com)

## **Производитель**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

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

или

Берингер Ингельхайм Эспана С.А.

Прат де ла Рибя, 50, Сант Кугат дель Вальес, 08174 Барселона, Испания

**За любой информацией о препарате, а также в случаях возникновения претензий следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:**

### 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-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.com)

### Республика Беларусь

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел.: +375 17 242 16 33 / Факс: +375 17 242 16 40

Электронная почта: [pv@euromarsh-corporation.com](mailto:pv@euromarsh-corporation.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](mailto:PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com)

**Листок-вкладыш пересмотрен**

**Прочие источники информации**

Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза:  
<http://ees.eaeunion.org/>.

## Инструкции по применению

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®

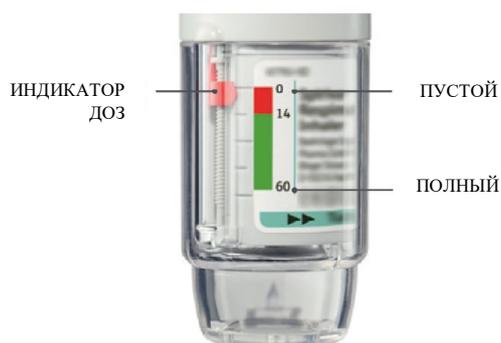
- Храните Спирива® Респимат® в недоступном для детей месте.
- Не замораживайте Спирива® Респимат®.
- Если ингалятор Спирива® Респимат® не использовался более 7 дней, направьте его перед применением вниз и нажмите один раз на кнопку подачи дозы.
- Если ингалятор Спирива® Респимат® не использовался более 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®

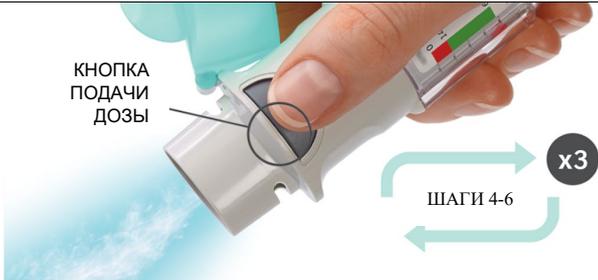


- Ваш ингалятор Спирива® Респимат® содержит 60 ингаляционных доз (т.е. 30 терапевтических доз) при условии применения в соответствии с указаниями (две ингаляционные дозы один раз в день).
- Индикатор доз показывает, сколько примерно доз еще осталось.
- Когда индикатор доз покажет на красную область шкалы, 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.

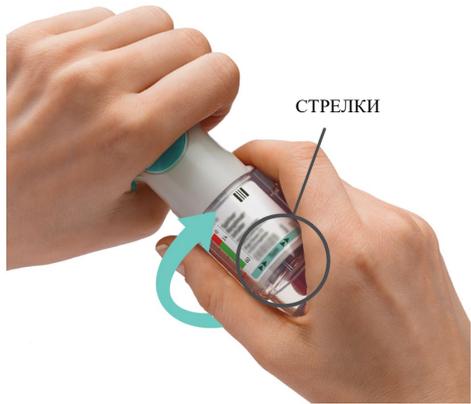
### Подготовка к первому использованию

<p><b>1 Снимите прозрачную гильзу</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Держите колпачок закрытым.</li><li>• Нажмите стопорную кнопку и сильно потяните при этом другой рукой за прозрачную гильзу.</li></ul>	
---	--

<p><b>2 Вставьте картридж</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вставьте картридж узким концом в ингалятор.</li> <li>• Поставьте ингалятор дном картриджа на твердую поверхность и сильно нажмите на него, пока картридж не встанет на место со щелчком.</li> </ul>	
<p><b>3 Установите на место прозрачную гильзу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Установите прозрачную гильзу на место до щелчка.</li> </ul>	
<p><b>4 Поверните</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Держите колпачок закрытым.</li> <li>• Поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, пока не раздастся щелчок (пол-оборота).</li> </ul>	
<p><b>5 Откройте</b></p> <p>Откройте колпачок до упора.</p>	

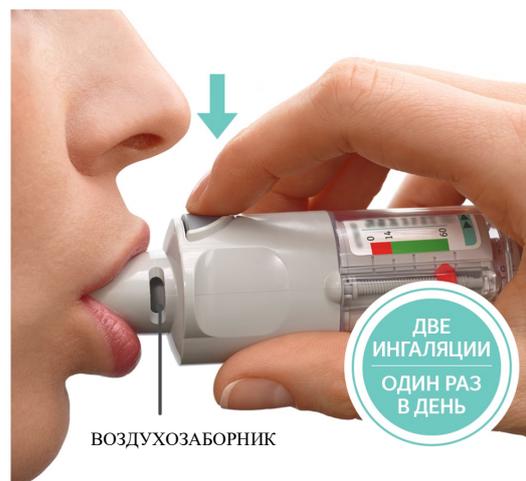
<p><b>6 Нажмите</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Направьте ингалятор вниз.</li> <li>• Нажмите кнопку подачи дозы.</li> <li>• Закройте колпачок.</li> <li>• Повторите шаги 4-6 до появления облачка аэрозоля.</li> <li>• <b>После появления облачка аэрозоля</b> повторите шаги 4-6 еще три раза.</li> </ul>	
---	--

### Ежедневное применение

<p><b>Поверните</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Держите колпачок закрытым.</li> <li>• <b>Поверните</b> прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, до щелчка (пол-оборота).</li> </ul>	
<p><b>Откройте</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Откройте</b> колпачок до упора.</li> </ul>	

### 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.



### Ответы на часто задаваемые вопросы

#### 1. Сложно установить картридж на необходимую глубину

**Вы случайно повернули прозрачную гильзу до установки картриджа?** Откройте колпачок, нажмите на кнопку подачи дозы, затем вставьте картридж.

**Вы вставляете картридж широким концом?** Вставьте картридж узким концом в ингалятор.

#### 2. Не могу нажать на кнопку подачи дозы

**Повернули ли Вы прозрачную гильзу?** Если нет, поверните прозрачную гильзу одним непрерывным движением до щелчка (пол-оборота).

**Индикатор доз ингалятора Спирива® Респимат® указывает на ноль?** Ингалятор Спирива® Респимат® блокируется после выпуска 60 ингаляционных доз (30 терапевтических доз). Подготовьте и используйте новый ингалятор Спирива® Респимат®.

#### 3. Не могу повернуть прозрачную гильзу

**Вы уже повернули прозрачную гильзу?** Если прозрачная гильза уже повернута, следуйте по шагам «Откройте» и «Нажмите» в разделе «Ежедневное применение» для получения ингаляционной дозы.

**Индикатор доз ингалятора Спирива® Респимат® указывает на ноль?** Ингалятор Спирива® Респимат® блокируется после выпуска 60 ингаляционных доз (30 терапевтических доз). Подготовьте и используйте новый ингалятор Спирива® Респимат®.

**4. Индикатор доз ингалятора Спирива® Респимат® достигает нуля слишком быстро**

**Использовали ли Вы Спирива® Респимат® в соответствии с указаниями (две ингаляционные дозы один раз в день)?** Препарата Спирива® Респимат® хватает на 30 дней при использовании двух ингаляций один раз в день.

**Поворачивали ли Вы прозрачную гильзу до установки картриджа?** Индикатор доз считает каждый поворот прозрачной гильзы вне зависимости от того, установлен картридж или нет.

**Выпускали ли Вы ингаляционные дозы в воздух для проверки работы Спирива® Респимат®?** После подготовки ингалятора к использованию не требуется ежедневной проверки ингаляции.

**Вы установили картридж в использованный ингалятор Спирива® Респимат®?** Всегда устанавливайте новый картридж в **новый** ингалятор Спирива® Респимат®.

**5. Ингалятор Спирива® Респимат® выпускает ингаляционные дозы автоматически**

**Был ли открыт колпачок, когда Вы поворачивали прозрачную гильзу?** Закройте колпачок, затем поверните прозрачную гильзу.

**Нажимали ли Вы кнопку подачи дозы во время поворота прозрачной гильзы?** Закройте колпачок так, чтобы кнопка подачи дозы была закрыта, затем поворачивайте прозрачную гильзу.

**Останавливались ли Вы во время поворота прозрачной гильзы до звука щелчка?** Поворачивайте прозрачную гильзу одним непрерывным движением до щелчка (пол-оборота).

**6. Ингалятор Спирива® Респимат® не выпускает ингаляционную дозу**

**Установили ли Вы картридж?** Если нет, установите картридж.

**Вы повторили шаги Поверните, Откройте, Нажмите менее трех раз после установки картриджа?** Повторите шаги Поверните, Откройте, Нажмите три раза после установки картриджа, как описано в разделе «Подготовка к первому использованию», шаги 4-6.

**Индикатор доз ингалятора Спирива® Респимат® указывает на ноль?** Если индикатор доз указывает на ноль, значит ингалятор Спирива® Респимат® пуст и заблокирован.

Не снимайте прозрачную гильзу и не вынимайте картридж после подготовки ингалятора к использованию. Всегда устанавливайте новый картридж в **новый** ингалятор Спирива® Респимат®.

## 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).

Вспомогательные 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

Закротоугольная 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  $\beta_2$ -агонисты.

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 уменьшатся.

После применения препарата могут развиваться немедленные реакции гиперчувствительности.

Ингаляция препарата может вызывать бронхоспазм.

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

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

Препарат содержит консервант бензалкония хлорид, который может вызывать бронхоспазм, проявляющийся 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  $\beta_2$ -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 м-холиноблокирующими 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 (частота не может быть оценена по доступным данным).

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Частота возникновения у пациентов с астмой</b>	<b>Частота возникновения у пациентов с ХОБЛ</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	частота неизвестна*	частота неизвестна*	дегидратация
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	нечасто	нечасто	головокружение
	нечасто	редко	бессонница
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	частота неизвестна*	редко	повышение внутриглазного давления, глаукома, нечеткость зрения
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	частота неизвестна*	редко	мерцательная аритмия, тахикардия (включая суправентрикулярную тахикардию)
	нечасто	редко	ощущение сердцебиения
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	нечасто	нечасто	кашель, фарингит, дисфония
	нечасто	редко	бронхоспазм
	редко	редко	носовое кровотечение
	частота неизвестна*	редко	ларингит
	частота неизвестна*	частота неизвестна*	синусит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	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
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	частота неизвестна*	редко	кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	нечасто	нечасто	сыпь
	редко	нечасто	зуд

	редко	редко	ангионевротический отек, крапивница
	редко	частота неизвестна*	гиперчувствительность, включая реакции немедленного типа
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	частота неизвестна*	частота неизвестна*	припухлость суставов
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	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 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](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

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

#### *Республика Беларусь*

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

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

Телефон/Факс: +375 (17) 242 00 29

Дата одобрения 07.09.2023

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://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) 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://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 М1 - М5 подтипам мускариновых рецепторов. Результатом ингибирования М3-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 М3-рецепторов; период полудиссоциации существенно более длительный, чем у ипратропия бромида. 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 холиноблокирующих побочных эффектов. Диссоциация от М2-рецепторов происходит быстрее, чем от М3-рецепторов, что свидетельствует о преобладании селективности в отношении М3 подтипа рецепторов над М2-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 бромида, 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 длительнодействующим агонистом бета2-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 бромида, 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 бромида 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 глутатионом 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 бромида 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 бромида 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 бромид 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 бромид, 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 бромид 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 бромид, 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

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 первичной 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 уничтожении 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*

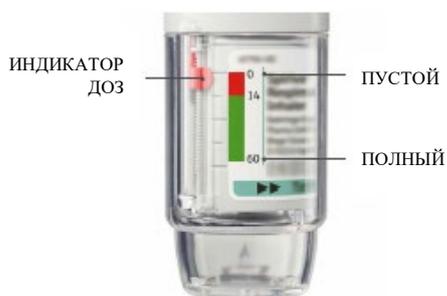
- Храните Спирива Респимат в недоступном для детей месте.
- Не замораживайте Спирива Респимат.
- Если ингалятор Спирива Респимат не использовался более 7 дней, направьте его перед применением вниз и нажмите один раз на кнопку подачи дозы.
- Если ингалятор Спирива Респимат не использовался более 21 дня, 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*



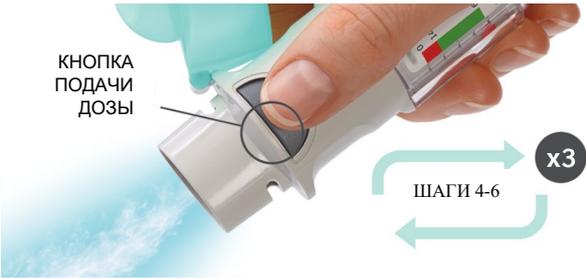
- Ваш ингалятор Спирива Респимат содержит 60 ингаляционных доз (т.е. 30 терапевтических доз) при условии применения в соответствии с указаниями (две ингаляционные дозы один раз в день).
- Индикатор доз показывает, сколько примерно доз еще осталось.
- Когда индикатор доз покажет на красную область шкалы, 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.



<p><b>2 Вставьте картридж</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вставьте картридж узким концом в ингалятор.</li> <li>• Поставьте ингалятор дном картриджа на твердую поверхность и сильно нажмите на него, пока картридж не встанет на место со щелчком.</li> </ul>	
<p><b>3 Установите на место прозрачную гильзу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Установите прозрачную гильзу на место до щелчка.</li> </ul>	
<p><b>4 Поверните</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Держите колпачок закрытым.</li> <li>• Поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, пока не раздастся щелчок (пол-оборота).</li> </ul>	
<p><b>5 Откройте</b></p> <p>Откройте колпачок до упора.</p>	
<p><b>6 Нажмите</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Направьте ингалятор вниз.</li> <li>• Нажмите кнопку подачи дозы.</li> <li>• Закройте колпачок.</li> <li>• Повторите шаги 4-6 до появления облачка аэрозоля.</li> </ul>	

<ul style="list-style-type: none"> <li>• После появления облачка аэрозоля повторите шаги 4-6 еще три раза.</li> </ul>	
---	--

### Ежедневное применение

<p><b>Поверните</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Держите колпачок закрытым.</li> <li>• <b>Поверните</b> прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, до щелчка (пол-оборота).</li> </ul>	
<p><b>Откройте</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Откройте</b> колпачок до упора.</li> </ul>	
<p><b>Нажмите</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сделайте медленный полный выдох.</li> <li>• Обхватите мундштук губами, не перекрывая воздухозаборники.</li> <li>• Делая медленный, глубокий вдох через рот, <b>нажмите</b> кнопку подачи дозы и продолжайте делать вдох.</li> <li>• Задержите дыхание примерно на 10 секунд или так долго, как Вы можете.</li> <li>• Для получения второй ингаляционной дозы повторите: Поверните, Откройте, Нажмите.</li> <li>• Закройте крышку устройства до следующего использования ингалятора.</li> </ul>	

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-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.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-ingelheim.com](mailto:info.ru@boehringer-ingelheim.com)

*Республика Беларусь*

Представительство партнерства с ограниченной ответственностью «EUROMARSH CORPORATION LP» (Великобритания) в Республике Беларусь

220123, г. Минск, ул. В. Хоружей, 22-1402

Тел: +375 17 242 16 33

Факс: +375 17 242 16 40

Электронная почта: [pv@euromarsh-corporation.com](mailto:pv@euromarsh-corporation.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](mailto:PV_local_Kazakhstan@boehringer-ingelheim.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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