

Производитель

Elpen Pharmaceutical Co. Inc., Greece

Элпен Фармасьютикал Ко., Инк.,

Греция (производство, первичная и вторичная упаковка, контроль качества, выпуск серии лекарственного средства).

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Marathonos Avenue 95, Pikermi, 19009, Greece

Маратонос Авеню 95, Пикермион, 19009, Греция.

Заявитель

АО «Формак».

Местонахождение заявителя. Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.

Категория отпуска

По рецепту.

Упаковка

По 10 мкг/доза, по 1 дозе в блистере; по 30 блистеров в ингаляционном устройстве Элпенхалер®; по 1 устройству в пакете; по 1 пакету в картонной коробке.

Условия хранения

Лекарственное средство не требует специальных условий хранения. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Использовать в течение 60 дней после первого открытия алюминиевого пакета при хранении при температуре ниже 25 °С.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Побочные эффекты

Многие из перечисленных нежелательных эффектов можно отнести к антихолинергическим свойствам ИзиФри.

Побочные реакции на препарат были определены по данным, полученным из клинических испытаний и спонтанных сообщений в течение послерегистрационного периода. База данных клинических исследований включает 9647 пациентов, применявших тиотропий в 28 плацебо контролируемых клинических испытаниях с периодом лечения от 4 недель до 4 лет.

Частота побочных реакций в соответствии с MedDRA: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); одиночные ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); редкие ($< 1/10000$); неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Со стороны обмена веществ: неизвестно – обезвоживание.

Со стороны ЦНС: нечасто – головокружение, головная боль, нарушение вкусовых ощущений; одиночные – бессонница.

Со стороны органов зрения: нечасто – нечеткость зрения; одиночные – глаукома, повышение внутриглазного давления.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто – фибрилляция предсердий; единичные – суправентрикулярная тахикардия, тахикардия, сердцебиение.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – кашель, дисфония, фарингит; единичные – бронхоспазм, носовые кровотечения, ларингит, синусит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – сухость во рту; нечасто – запор, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кандидоз полости рта и глотки; единичные – непроходимость кишечника, включающая паралитическую непроходимость кишечника; дисфагия, гингивит, глоссит, стоматит, тошнота; неизвестно – кариес зубов.

Со стороны иммунной системы, кожи и подкожной клетчатки: нечасто – сыпь; единичные – ангионевротический отек, гиперчувствительность (включая аллергические реакции немедленного типа), зуд, крапивница; неизвестно –

сухость кожи, инфекции кожи и образование язв, анафилактические реакции.

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: неизвестно отек суставов.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто – задержка мочи, дизурия; единичные – инфекция мочевыводящих путей.

Описание отдельных побочных реакций

В контролируемых клинических исследованиях обычно наблюдалась такая антихолинергическая побочная реакция, как сухость во рту, которая отмечалась примерно у 4% пациентов.

В 28 клинических испытаниях сухость во рту привела к прекращению приема препарата у 18 из 9647 пациентов (0,2%).

Среди серьезных побочных эффектов – глаукома, запор, непроходимость кишечника, включающая паралитическую непроходимость кишечника и задержку мочи.

Другие особые группы пациентов

Число антихолинергических эффектов может увеличиться с возрастом.

Передозировка

Высокие дозы ИзиФри могут вызвать антихолинергические симптомы.

Однако системные антихолинергические побочные эффекты отсутствовали у здоровых добровольцев после разовой дозы вплоть до 340 мкг тиотропия бромиды.

Никаких значительных побочных реакций, кроме сухости во рту, не наблюдалось после 7 дней приема бромиды тиотропия до 170 мкг у здоровых добровольцев.

В исследованиях многократной дозировки у пациентов с ХОБЛ применение максимальной суточной дозы 43 мкг тиотропия бромиды в течение 4 недель не привело к значительным побочным реакциям.

Острая интоксикация при пероральном применении капсул тиотропия маловероятна из-за низкой пероральной биодоступности.

Противопоказание

Противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к тиотропию бромиду, атропину или его производным (к ипратропии или окситропии) или к другим компонентам препарата.

Показания

Поддерживающая бронхолитическая терапия для облегчения симптомов при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОБЛ).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия

Несмотря на то, что формальные исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводились, тиотропию бромид применяли совместно с другими препаратами (симпатомиметические бронходилататоры, метилксантины, пероральные и ингаляционные стероиды, применяющие в лечении ХОБЛ) без клинических доказательств взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Не было установлено, что использование агонистов бета-адренорецепторов длительного действия или ингаляционных кортикостероидов изменяет экспозицию тиотропии.

Однако назначение ИзиФри в сочетании с антихолинергическими лекарственными средствами не исследовали, следовательно, не рекомендуется такое применение.

Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения обструктивных болезней дыхательных путей, ингаляционные средства. Антихолинергические средства. Код АТХ R03B B04.

Лекарственная форма

Порошок для ингаляций дозированный.

Основные физико-химические свойства: белое пластиковое устройство, содержащее 30 отдельных алюминиевых блистеров, наполненных белым порошком. Устройство вложено в алюминиевый пакет, содержащий влагопоглотитель.

Состав

действующее вещество: тиотропия бромид;

1 блистер содержит: тиотропию бромида моногидрат – 0,016 мг (что эквивалентно тиотропию – 0,013 мг);

по 10 мкг/доза, по 1 дозе в блистере; другие составляющие: лактоза, моногидрат.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика.

Механизм действия. Тиотропий является специфическим антихолинергическим агентом длительного действия. Тиотропий имеет сходство со всеми подтипами мускариновых рецепторов (от M1 до M5). В дыхательных путях ингибирование M3-рецепторов приводит к расслаблению гладкой мускулатуры. В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* бронхопротективный эффект был дозозависимым и длился более 24 часов.

Продолжительность эффекта обусловлена очень медленным высвобождением из рецепторов M3; период полураспада тиотропии значительно длиннее, чем в ипратропии. Как N-четвертичный антихолинергик, тиотропий местно (бронхо-) селективен при ингаляционном применении, он демонстрирует приемлемый терапевтический диапазон до выявления системных антихолинергических эффектов. Диссоциация с M2-рецепторов быстрее, чем с M3 в функциональных исследованиях *in vitro*. M3 – более приемлемый (кинетически контролируемый) рецептор подтипа селективности, чем M2. Высокая активность и медленная диссоциация по рецепторам клинически коррелировали со значительной и длительной бронходилатацией у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ).

Фармакодинамические эффекты. Бронходилатация после ингаляции тиотропия, в первую очередь, является местным эффектом на дыхательные пути, который не является системным.

При применении тиотропия один раз в сутки отмечалось значительное улучшение функции легких (увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких) в течение 30 минут после первой дозы эффект продолжался 24 часа.

Фармакодинамическое стабильное состояние достигается в течение одной недели. У большинства пациентов бронходилатация возникает на третьи сутки.

По результатам ежедневных измерений тиотропий значительно улучшает утреннюю и вечернюю максимальную скорость выдоха.

У

лучшение функции легких сохраняется без признаков терпимости.

Бронходилатация продолжается в течение 24-часового интервала дозирования по сравнению с таковой при применении плацебо. При этом не учитывалось, назначали тиотропий утром или вечером.

Тиотропий значительно уменьшает одышку; улучшение состояния сохранялось в течение всего периода лечения.

Тиотропий значительно уменьшает количество обострений ХОБЛ и увеличивает время до наступления первого тяжелого обострения.

Тиотропий значительно улучшает качество жизни, что касается здоровья; улучшение сохранялось в течение всего периода лечения.

Тиотропия значительно сокращает количество госпитализированных пациентов с обострениями ХОБЛ и задерживает время до первой госпитализации.

В двух исследованиях тиотропий значительно улучшил толерантность к физической нагрузке, ограниченной симптомами заболевания, на 19,7% и 28,3%.

В исследовании применения тиотропия по 18 мкг и 54 мкг (трижды по 18 мкг) в течение 12 дней не приводило к удлинению QT-интервала по показателям электрокардиограммы.

В четырехлетнем исследовании с участием 5993 пациентов тиотропий поддерживал улучшение показателя ОФВ1 в течение всего периода, что, однако, не изменяло общегодовой показатель снижения ОФВ1.

В течение лечения на 16% снижался риск летальности. Общая частота летальных исходов составляла 4,79 на 100 пациенто-лет в группе плацебо по сравнению с 4,10 на 100 пациенто-лет в группе тиотропия (соотношение рисков (тиотропий/плацебо) 0,84, 95% CI – 0,73; ,97). Лечение тиотропием уменьшало риск дыхательной недостаточности на 19% (2,09 по сравнению с 1,68 случая на 100 пациенто-лет, относительный риск (тиотропий/плацебо) – 0,81, 95% CI - 0,65; 1,00).

Фармакокинетика.

Тиотропий является четвертичным аммониевым соединением, которое умеренно растворяется в воде. Тиотропий использовать в виде сухого порошка для ингаляций. Как правило, при ингаляционном способе применения большая часть высвобождающейся дозы оседает в желудочно-кишечном тракте и в меньшем количестве – в легких.

Абсорбция. После ингаляции сухого порошка абсолютная биодоступность составляет 19,5%, что является признаком высокой биодоступности фракции, достигающей легких. Абсолютная биодоступность раствора тиотропия для перорального применения составляет 2-3%. Максимальная концентрация тиотропия в плазме крови наблюдается через 5-7 минут после ингаляции.

При стабильном состоянии максимальный уровень тиотропия в плазме крови пациентов с ХОБЛ составляет 12,9 пг/мл и быстро снижается по многокамерной модели. Минимальная концентрация тиотропия в плазме крови при стабильном состоянии составляет 1,71 пг/мл. Системное влияние после ингаляции тиотропия в виде порошка походило на влияние после ингаляции тиотропия в виде раствора.

Деление. 72% связывается с белками плазмы крови. Объем распределения составляет 32 л/кг. Локальная концентрация в легких неизвестна, но исходя из способа применения допускается высокая концентрация в легких. В исследованиях на животных доказано, что тиотропий не проникает через гематоэнцефалический барьер в значительном объеме.

Биотрансформация. Степень биотрансформации мала, поскольку 74% процента неизменной субстанции выводилось с мочой после внутривенного введения здоровым добровольцам. Тиотропий как сложный эфир неферментативно распадается к спирту N-метилскопина и дитиенилгликолевой кислоты, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Далее по исследованиям *in-vitro* на микросомах печени и гепатоцитах тиотропий (< 20% дозы после введения) метаболизируется путем зависимого от цитохрома P450 окисления и последующей глутатионовой конъюгации к различным метаболитам фазы II. Эта ферментативная цепь может подавляться ингибиторами CYP450 2D6 (и 3A4), хинидином, кетоконазолом и гестоденом. Указанные CYP450 2D6 и 3A4 принимают участие в метаболических превращениях, отвечающих за выведение меньшей части дозы. Тиотропий даже в супратерапевтических концентрациях не ингибирует цитохром P450 1A1, 1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и CО на микросомах печени.

Элиминация. Эффективный период полураспада тиотропия отмечается в пределах между 27 и 45 ч после применения пациентам с ХОБЛ. Общий клиренс составил 880 мл/мин после введения молодым здоровым волонтерам. После введения тиотропий главным образом выводится с мочой в неизмененном виде. После ингаляции сухим порошком выделение с мочой составляет 7% (1,3 мкг) от неизмененного количества в течение 24 ч, остаток не абсорбируется кишечником и выводится с калом. Почечный клиренс тиотропия превышает клиренс креатинина, что указывает на выделение в мочу.

После постоянного ежедневного ингаляционного применения у пациентов с ХОБЛ стабильное фармакокинетическое состояние достигалось через 7 дней без дальнейшей кумуляции.

Линейность/нелинейность. Тиотропий продемонстрировал линейные фармакокинетические свойства в терапевтическом диапазоне вне зависимости от лекарственной формы.

Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста. Как и для всех других лекарственных средств, которые в основном выводятся с мочой, при применении тиотропия у пациентов пожилого возраста снижается почечный клиренс (365 мл/мин

у пациентов с ХОБЛ в возрасте < 65 лет по сравнению с 271 мл/мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте ≥ 65 лет). Это не приведет к соответствующему увеличению значений AUC_{0-6,ss} или C_{max,ss}.

Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции почек. Ингаляционное применение тиотропия 1 раз в сутки у пациентов с ХОБЛ в равновесном состоянии с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) привело к незначительному росту значений AUC_{0-6,ss} (на 1,8-30%) и получению подобных показателей C_{max} по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина > 80 мл/мин).

У пациентов с ХОБЛ со средним или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <50 мл/мин) внутривенное введение тиотропия приводит к увеличению вдвое общей экспозиции (показатель AUC_{0-4ч} выше на 82%, показатель C_{max} выше на 52%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, что подтверждается данными о концентрации в плазме крови после ингаляции сухого порошка.

Фармакокинетика у пациентов с нарушением функции печени. Печеночная недостаточность не оказывает существенное влияние на фармакокинетику тиотропия. Тиотропий в большинстве своем выделяется путем почечной элиминации (до 74% у молодых здоровых добровольцев) и путем простого неферментативного расщепления эфира до продуктов, которые не связываются с мускариновыми рецепторами.

Пациенты с ХОБЛ японской национальности. При перекрестном сравнении средняя максимальная концентрация тиотропия в плазме крови через 10 минут после введения в равновесном состоянии была на 20-70% выше у японцев по сравнению с европейцами после ингаляций тиотропия, но признаков повышенной летальности или риска осложнений со стороны сердца у японских

пациентов по сравнению с европейцами не было. Что касается других рас или этнических групп, то недостаточно фармакокинетических данных.

Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамика. Нет прямой взаимосвязи между фармакокинетикой и фармакодинамикой.

Особенности по применению

ИзиФри является бронходилататором, который следует назначать 1 раз в сутки для поддерживающей терапии и не назначать для начального лечения острых приступов бронхоспазма.

После применения ИзиФри возможны реакции гиперчувствительности немедленного типа.

Как и другие антихолинергические препараты, ИзиФри следует применять с осторожностью пациентам с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря (см. «Побочные реакции»).

Ингаляционные препараты могут вызывать индуцированный ингаляцией бронхоспазм.

Препарат следует использовать с осторожностью таким пациентам: недавно перенесшим инфаркт миокарда (<6 месяцев); лицам с любой неустойчивой или опасной для жизни аритмией или аритмией, требовавшей вмешательства или изменения терапии в прошлом году; госпитализирован с сердечной недостаточностью (NYHA класса III или IV) в течение последнего года. Эти пациенты были исключены из клинических испытаний. При таких состояниях антихолинергический эффект может повредить им.

Поскольку концентрация в плазме крови тиотропия бромида возрастает у пациентов с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой (клиренс креатинина 50 мл/мин), ИзиФри следует применять, только если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Данные относительно длительного применения ИзиФри пациентам с почечной недостаточностью отсутствуют (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты должны избегать попадания порошка в глаза. Это может привести к преципитации или к ухудшению закрытоугольной глаукомы, боли или дискомфорта в глазах, временной нечеткости зрения, ощущению появления ореола или цветных пятен перед глазами в комбинации с покраснением глаза в виде гиперемии конъюнктивы или роговицы.

При появлении указанных симптомов в любой комбинации следует прекратить использование тиотропия бромидом и, не теряя времени, обратиться за

специализированной медицинской помощью.

Сухость во рту, которая наблюдается при антихолинергической терапии, может быть в перспективе связана с кариесом.

ИзиФри не следует использовать более одного раза в сутки.

ИзиФри содержит лактозу, если у пациента установлена непереносимость некоторых сахаров, необходимо проконсультироваться с врачом, прежде чем принимать это лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Данные по применению тиотропии беременным женщинам очень ограничены. Доклинические исследования не выявили прямого или опосредованного вредного воздействия, ассоциированного с репродуктивной токсичностью при клинически значимых дозах. Как мера пресечения, следует избегать применения ИзиФри в период беременности.

Кормление грудью.

Неизвестно, проникает ли тиотропия бромид в грудное молоко. Несмотря на результаты исследований, проведенных на грызунах, показавших проникновение тиотропии бромида в грудное молоко только у малого количества грызунов, применение препарата в период кормления грудью не рекомендовано.

Тиотропия бромид является соединением длительного действия. Решение о том, продолжать/прекращать кормление грудью или продолжать/прекращать применение ИзиФри®, следует принимать с учетом преимущества грудного кормления для ребенка и пользы от терапии для женщины.

фертильность. Нет доступных клинических данных о влиянии тиотропии на фертильность. Результаты доклинического изучения тиотропии не показали наличия какого-либо нежелательного влияния на фертильность.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследования влияния на способность управлять автомобилем или другими механизмами не проводили. Появление головокружения, головных болей или нечеткости зрения может повлиять на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

Способ применения и дозирование

Лекарственное средство предназначено только для применения ингаляционно.

Рекомендованная доза ИзиФри® – ингаляция содержимого одной блистерной полоски 1 раз в сутки с помощью ингаляционного устройства Элпенхалер®. Ингаляцию следует производить в одно и то же время суток. Рекомендуюмую дозу не следует превышать.

Блистерные полоски предназначены только для ингаляций, а не перорального применения. Блистерные полоски ИзиФри нельзя глотать.

Препарат следует применять только с помощью ингаляционного устройства Элпенхалер. Устройство Элпенхалер следует хранить в упаковке для защиты от влаги и извлекать непосредственно перед первым использованием.

Особые группы

Пациентам пожилого возраста применять ИзиФри только в рекомендованной врачом дозировке.

Пациентам с почечной недостаточностью следует применять ИзиФри согласно рекомендованной врачом дозе. Информация о применении ИзиФри пациентам с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин) приведена в разделах «Особенности применения» и «Фармакокинетика».

Пациентам с печеночной недостаточностью можно применять ИзиФри® согласно рекомендованной врачом дозе (см. раздел «Фармакокинетика»).

Способ применения

Для обеспечения правильного применения препарата необходимо проинформировать пациента, как использовать ингалятор.

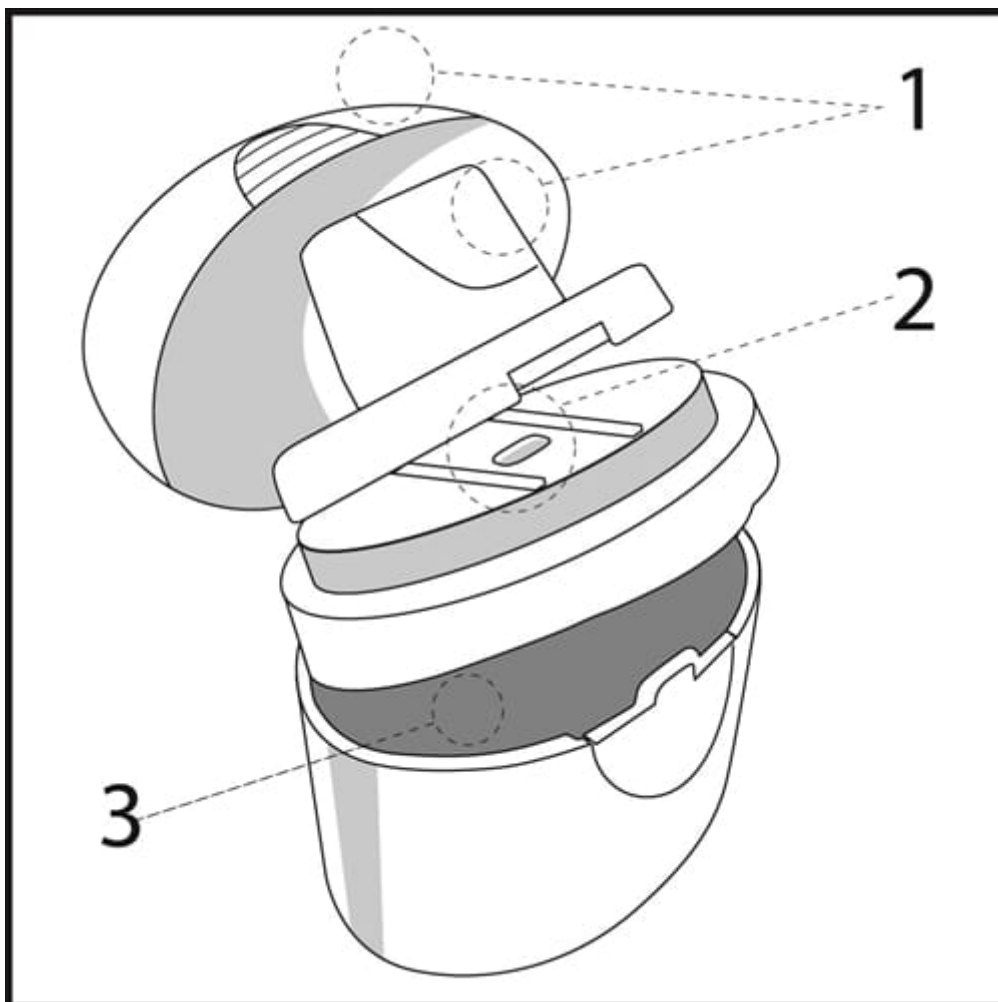
ИНСТРУКЦИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ Элпенхалер®

Элпенхалер - устройство для приема порошка для ингаляции в дозах.

Каждая дозировка хранится в блистере специально разработанной блистерной полоски для разделения на индивидуальные дозы.

Устройство Элпенхалер® состоит из 3 частей:

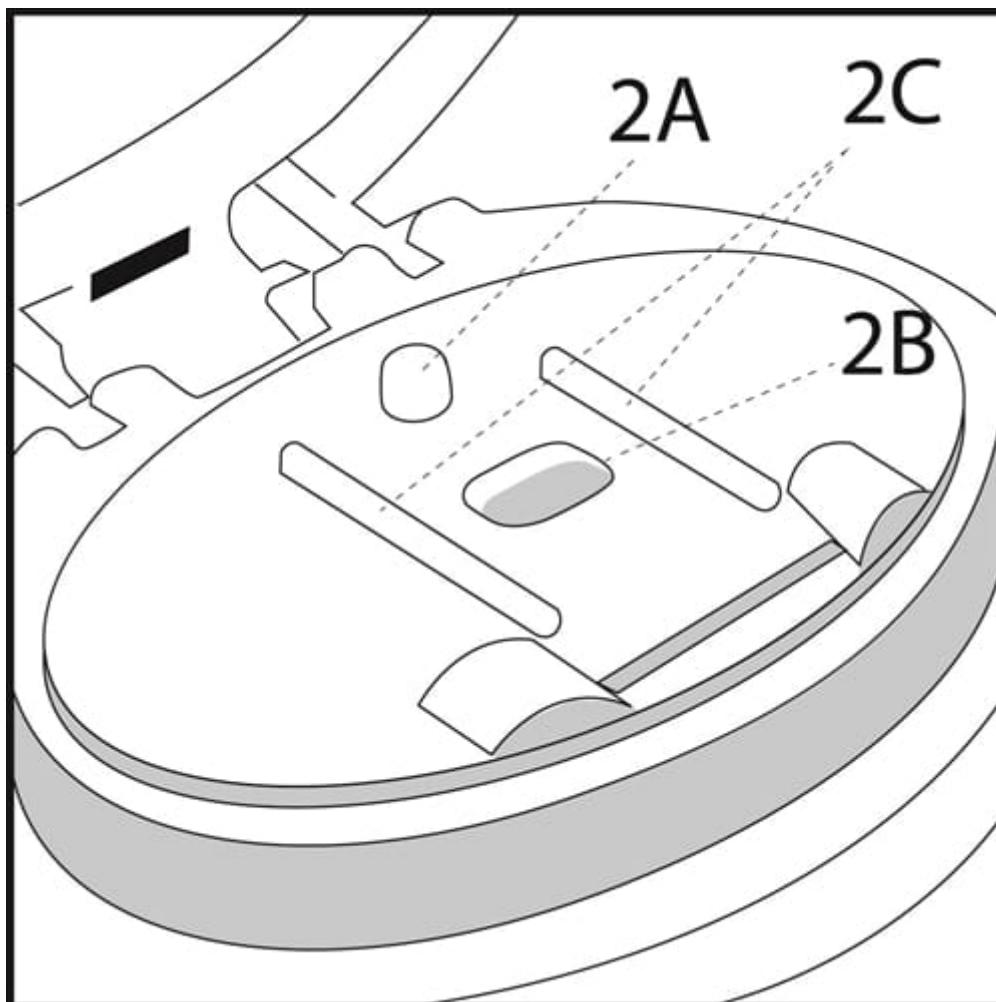
- Мундштук и его защитный колпачок. (1).
- Поверхность (2), на которой помещается блистерная полоска (несущая поверхность). Отсек для хранения (3), в котором находится блистерная полоска.



Три части соединены друг с другом и могут открываться отдельно.

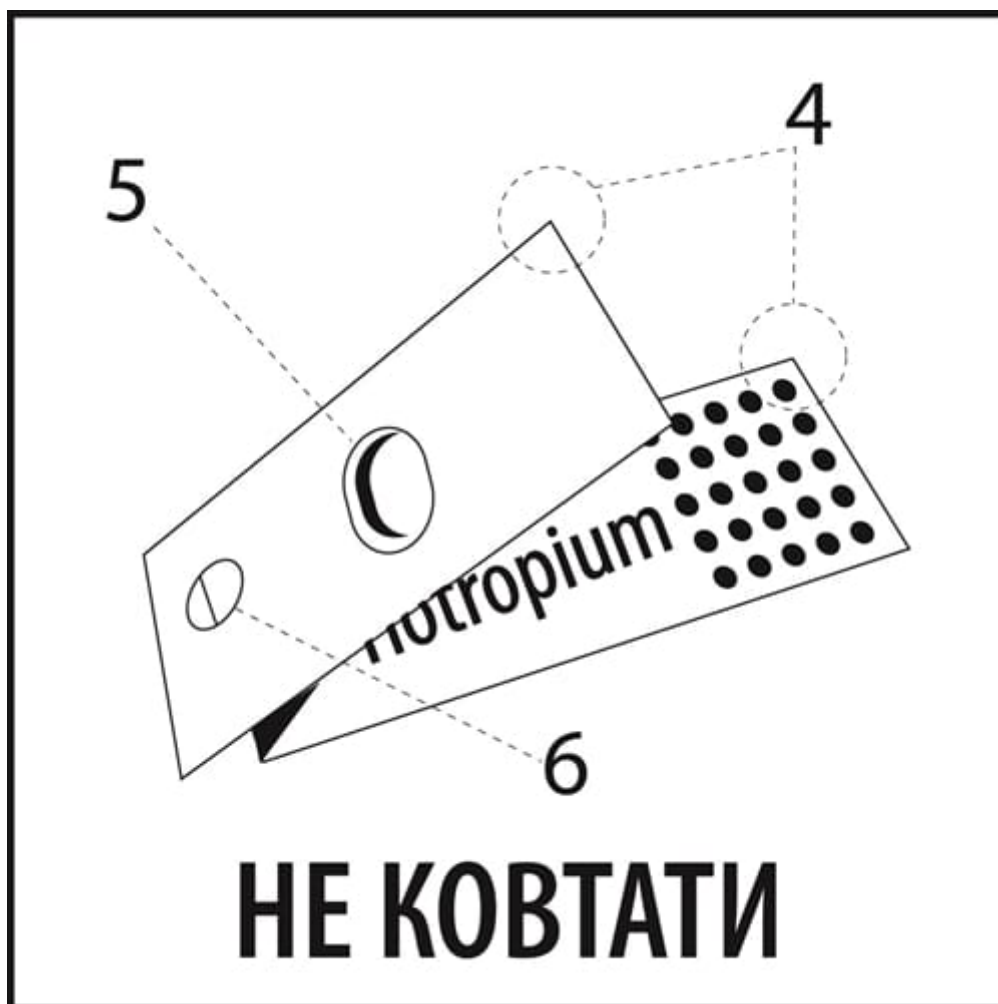
Опорная поверхность состоит из:

- Точки крепления (2А), к которой крепится блистерная полоска.
- Полость (2В), в которую помещается блистерная полоска.
- Двух направляющих для полосок (2С), которые надежно закрепляют блистерную полоску в правильном положении на опорной поверхности.



Блистерная полоска состоит из:

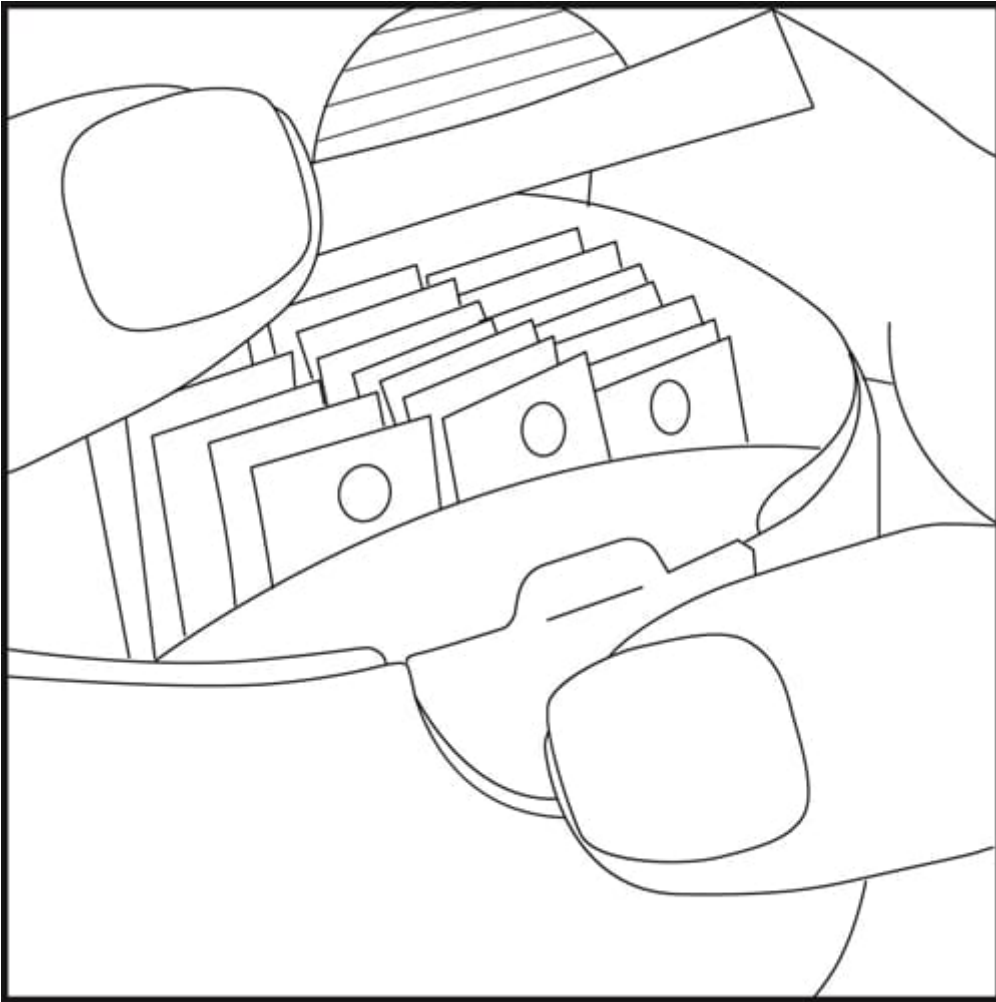
- Двух алюминиевых листов (4).
- Блистера (5), содержащая лекарство.
- Отверстия (6).

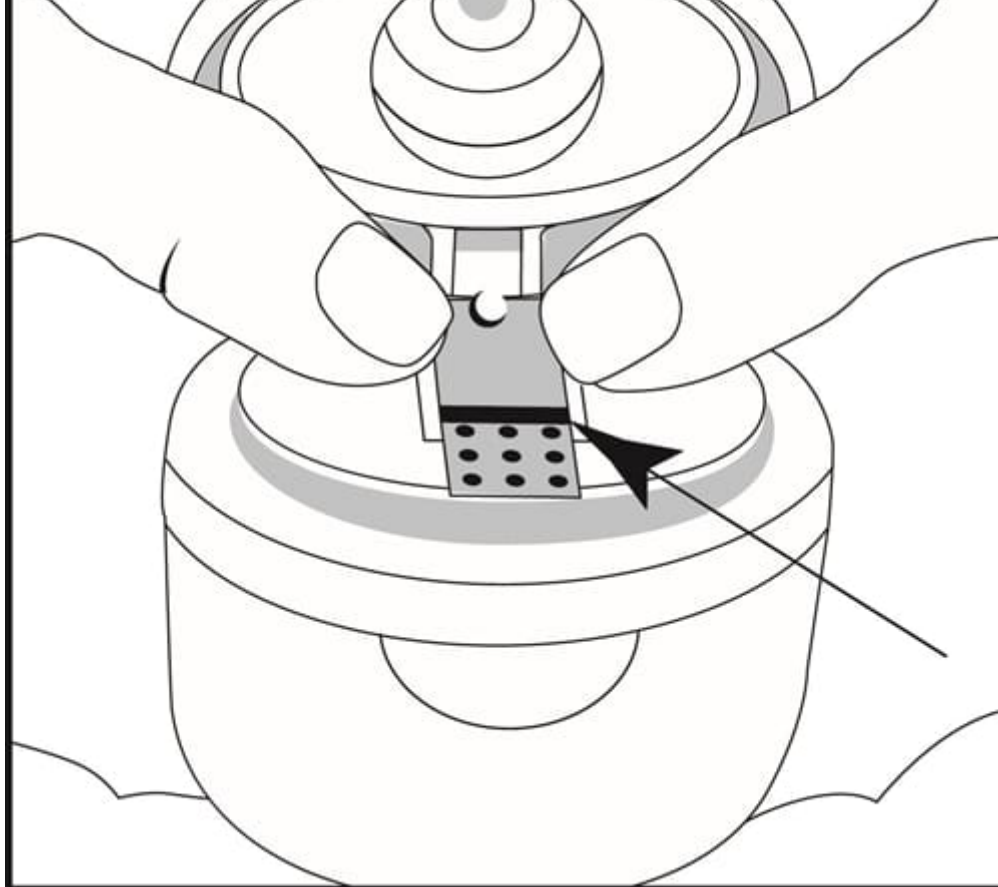


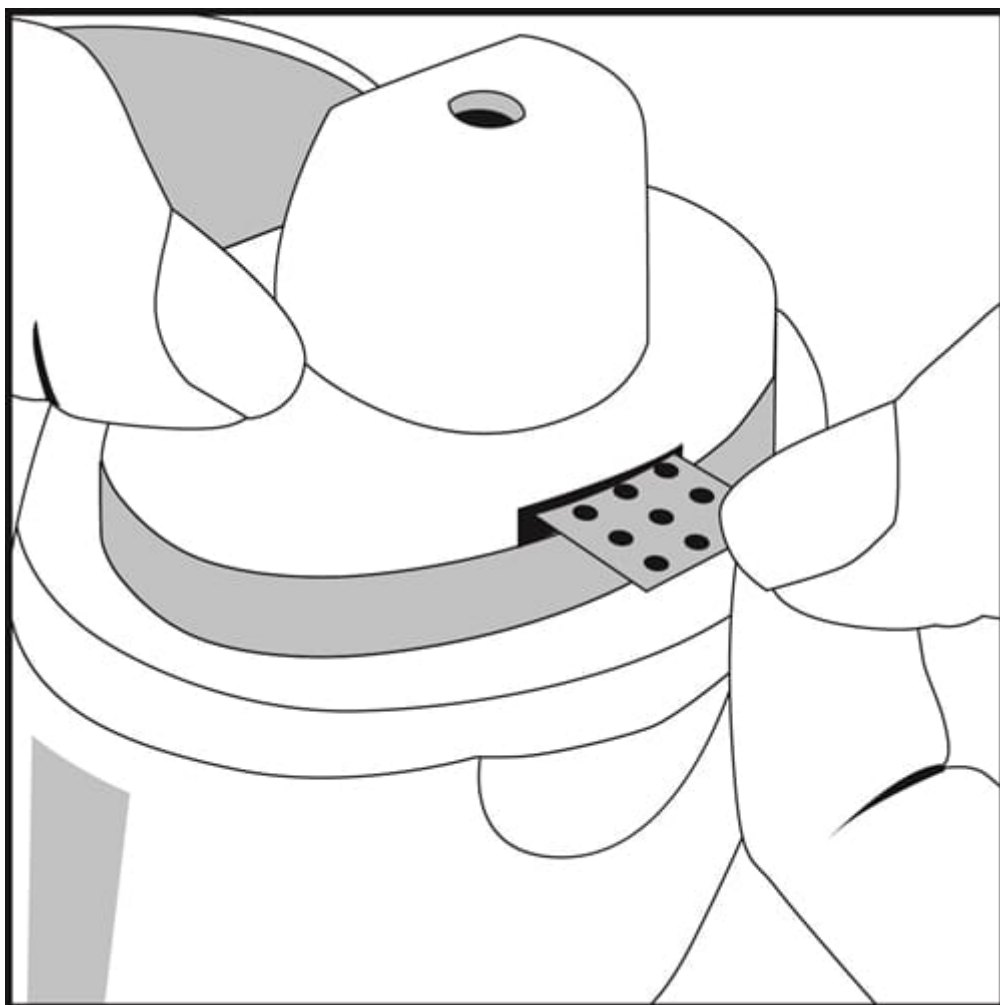
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ Элпенхалер®

А. Подготовка устройства

- Открыть отсек для хранения, нажав, как показано на рисунке, взять полоску и снова закрыть отсек для хранения.
- Полностью раскрыть мундштук, слегка надавив на полосатый участок.
- Разблокировать и отодвинуть мундштук назад, чтобы открыть опорную поверхность.
- Держите блистерную полоску блестящей поверхностью вверх, чтобы увидеть синюю линию, как показано стрелкой на рисунке. Маркированная поверхность полоски должна быть устремлена вниз.
- Поместить отверстие полоски на точку крепления опорной поверхности. Оказывая легкое давление, убедитесь, что полоска надежно закреплена на точке крепления.
- Блистер полоски помещается в полость опорной поверхности, а направляющие закрепляют полоску в правильном положении.
- Закрывать мундштук, горизонтально оттянуть рельефный выступ полоски, чтобы его можно было отсоединить и выбросить.
- Теперь доза готова к ингаляции



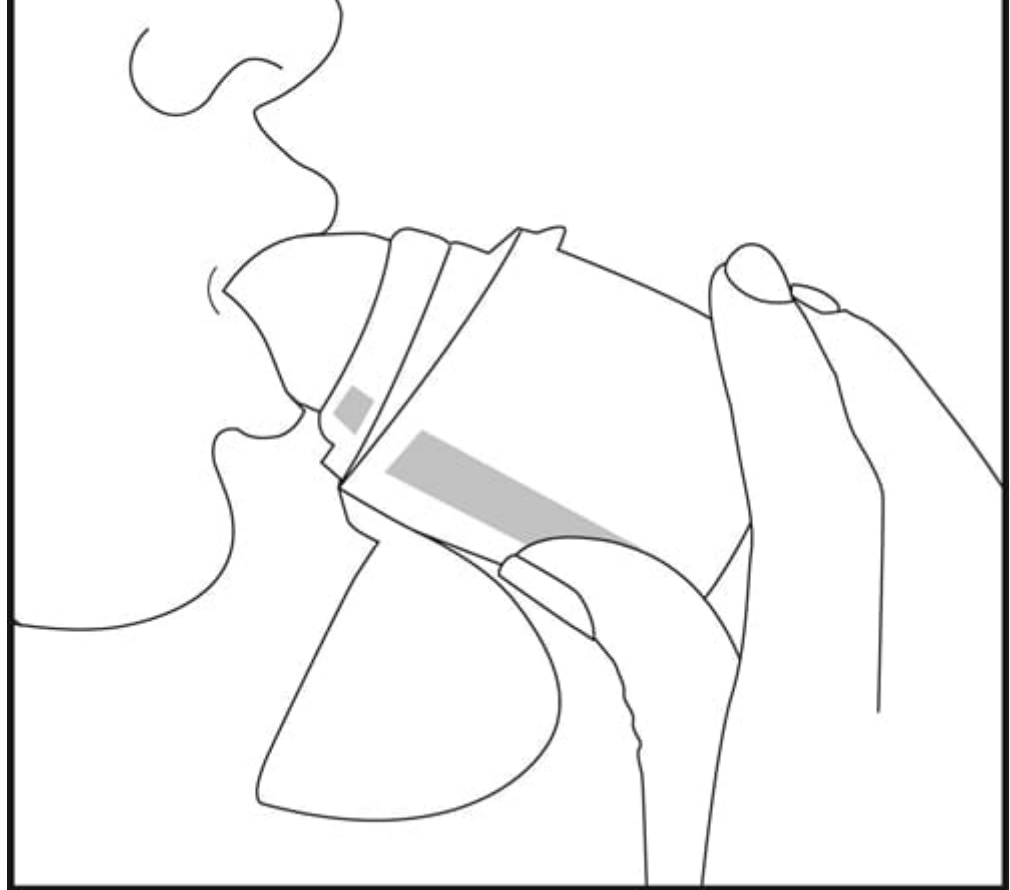


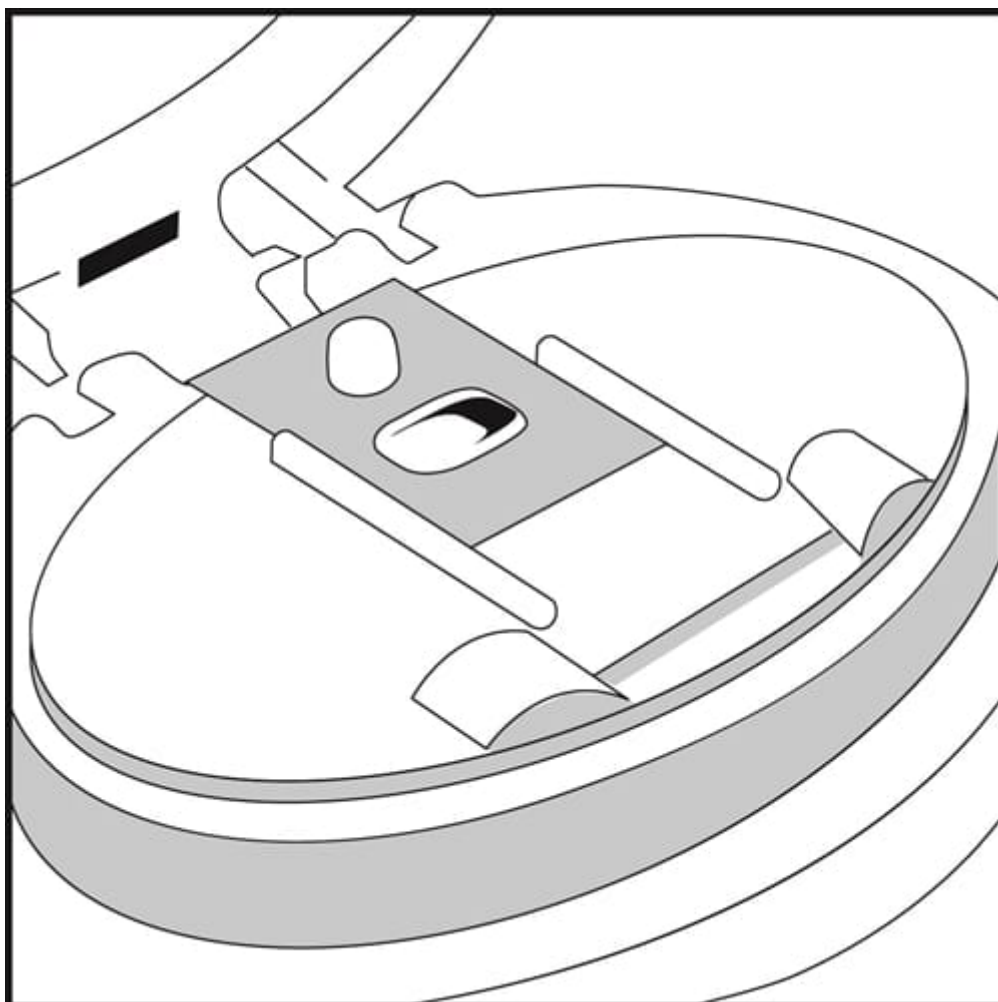


В. Ингаляция дозы

Держать устройство подальше от рта. Полностью выдохнуть. Будьте осторожны, чтобы не выдохнуть через мундштук устройства. Поднести Элпенхалер® в рот и плотно обхватить губами мундштук.

- Медленно и глубоко вдохнуть через рот (не через нос), пока лёгкие не наполнятся.
- Задержите дыхание примерно на 5 секунд или столько, насколько это будет комфортно, и одновременно извлечь устройство изо рта.
- Выдохнуть и продолжать нормально дышать.
- Открыть мундштук.
- Будет заметно, что вдохнули весь порошок и что блистер полоски пуст.
- Удалить пустую полоску, выбросить ее и перейти к шагу С.





С. Очистка устройства

После каждого использования протирать мундштук и опорную поверхность сухой тканью или сухой бумажной салфеткой.

Не используйте воду для очистки устройства.

Закрыть мундштук и его колпачок.

Дети.

Нет опыта соответствующего применения пациентам младенческого возраста (до 18 лет).