

Состав

действующие вещества: тиотропий, олодатерол;

1 ингаляция содержит 2,5 мкг тиотропия (в виде бромида моногидрата), 2,5 мкг олодатерола (в виде гидрохлорида);

вспомогательные вещества: бензалкония хлорид, натрия эдетат дигидрат, вода очищенная, кислота соляная 1М.

Лекарственная форма

Раствор для ингаляции.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость для ингаляции.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей.

Адренергические средства в комбинации с антихолинергическими.

Код АТХ R03A L06.

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ содержит два активных ингредиента: тиотропий, антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, и олодатерол, β_2 -адреномиметик длительного действия.

Два активных ингредиента имеют дополнительную бронходилатационную активность через различный механизм действия. Поскольку считается, что мускариновые рецепторы преобладают в центральных дыхательных путях, а β_2 -адренорецепторы имеют высокий уровень экспрессии в периферических дыхательных путях, комбинация тиотропия и олодатерола должна обеспечивать оптимальную бронходилатационную активность во всех частях легких.

Тиотропий

Тиотропия бромид является специфическим антагонистом мускариновых рецепторов длительного действия. Тиотропий имеет подобное родство с подтипами рецепторов M1-M5. В дыхательных путях тиотропия бромид конкурентно и обратимо связывается с M3-рецепторами бронхиальной гладкой мускулатуры, противодействуя холинергическому (бронхосужающему) влиянию

ацетилхолина, что приводит к расслаблению бронхиальных гладких мышц. Эффект был дозозависимым и длился более 24 часов. Поскольку тиотропий является бронхоселективным N-четвертичным антихолинергиком, при ингаляционном применении он демонстрирует приемлемый терапевтический диапазон до появления системных антихолинергических эффектов.

Олодатерол

Олодатерол имеет высокое сродство и селективность с β_2 -адренорецепторами человека.

Исследования *in vitro* показали, что агонистическая активность олодатеролу по отношению к β_2 -адренорецепторам в 241 раз превышает активность по отношению к β_1 -адренорецепторам и в 2299 раз превышает активность по отношению к β_3 -адренорецепторам.

Олодатерол действует путем связывания и активации β_2 -адренорецепторов после местного введения путем ингаляции.

Активация β_2 -адренорецепторов в дыхательных путях приводит к стимуляции внутриклеточной аденилциклазы, которая участвует в синтезе циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ). Повышение уровня цАМФ вызывает бронходилатацию, расслабляя гладкомышечные клетки в дыхательных путях. Олодатерол является селективным агонистом β_2 -адренорецепторов длительного действия, характеризуется быстрым началом действия и длительным сохранением эффекта в течение не менее 24 часов.

β -адренорецепторы делятся на 3 подвида: β_1 -адренорецепторы, которые локализованы в основном на гладких мышцах сердца, β_2 -адренорецепторы - на гладких мышцах дыхательных путей и β_3 -адренорецепторы, содержащиеся в жировой ткани. β_2 -агонисты вызывают бронходилатацию. Несмотря на то, что β_2 -адренорецепторы являются предпочтительным адренорецептором в гладких мышцах дыхательных путей, они присутствуют также и на поверхности многих других клеток, в том числе в эпителии и эндотелии легких и сердца. Точная функция β_2 -рецепторов в сердце неизвестна, но их присутствие указывает на возможность влияния на сердце даже высокоселективных β_2 -адреномиметиков.

Влияние на электрофизиологию сердца

Тиотропий

Во время специализированного исследования QT с участием 53 здоровых добровольцев тиотропий в дозе 18 мкг и 54 мкг в виде порошка для ингаляций (то есть в три раза выше терапевтической дозы) в течение 12 дней не вызывал значительного удлинения интервала QT на ЭКГ.

Олодатерол

Влияние олодатерола на интервал QT/QTс на ЭКГ оценивалась в 24 здоровых добровольцев мужского и женского пола в ходе двойного слепого, рандомизированного, плацебо и активно (моксифлоксацин) контролируемого исследования. Установлено, что однократное применение олодатерола в дозах 10, 20, 30 и 50 мкг приводило через 20 минут - 2 часа к увеличению (по сравнению с плацебо) интервала QT (по сравнению с исходным значением), который при повышении дозы в среднем рос с 1,6 мс (олодатерол в дозе 10 мкг) до 6,5 мс (олодатерол в дозе 50 мкг), причем верхний предел двусторонних 90% доверительных интервалов был меньше 10 мс для всех дозировок для индивидуально скорректированного QT (QTсI).

Влияние олодатерола в дозе 5 мкг и 10 мкг на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сердечный ритм оценивался с помощью непрерывной 24-часовой записи ЭКГ (Холтеровский мониторинг) в подгруппе из 772 пациентов в ходе 48-недельного плацебо-контролируемого исследования фазы III. Не было выявлено тенденций к изменению частоты ритма сердца или частоты экстрасистол и их типа в зависимости от величины дозы препарата или от времени. Изменения экстрасистол от исходного уровня к концу лечения не указывают на достоверную разницу между олодатеролом 5 мкг, 10 мкг и плацебо.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ

В двух 52-недельных рандомизированных двойных слепых исследованиях препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ участвовали 5162 пациентов с ХОБЛ. В общем анализе количество пациентов с изменениями интервала QTсF с откорректированным исходным уровнем (коррекция по формуле Fridericia), что составляет > 30 мс через 40 минут после приема дозы на 85, 169 и 365 день, колебалась в пределах 3,1%, 4,7 % и 3,6% в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ по сравнению с 4,1%, 4,4%, и 3,6% в группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг и 3,4%, 2,3% и 4, 6% в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг соответственно.

Клиническая эффективность и безопасность

Программа клинической разработки III фазы для препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ включала три рандомизированные, двойные слепые исследования:

- два повторных 52-недельных исследования в параллельных группах для сравнения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ с тиотропием в дозе 5 мкг и олодатеролом в дозе 5 мкг (1029 пациентов получали препарат Спиролто Респимат) [исследования 1 и 2];
- одно 6-недельное перекрестное исследование для сравнения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ с тиотропием в дозе 5 мкг, олодатеролом в дозе 5

мкг и плацебо (139 пациентов получали препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ) [исследования 3].

В ходе этих исследований препараты сравнения, тиотропий в дозе 5 мкг, олодатерол в дозе 5 мкг и плацебо, применялись через ингалятор РЕСПИМАТ.

Влияние на функцию легких

Во время 52-недельного исследования препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, который применяли один раз в сутки, утром, обеспечивал четкое улучшение показателей функции легких через 5 минут после приема первой дозы по сравнению с тиотропием в дозе 5 мкг (среднее улучшение показателя ОФВ1: 0,137 л в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ сравнению с 0,058 л в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг [$p < 0,0001$] и 0,125 л в группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг [$p = 0,16$]).

В обоих исследованиях значительное улучшение наблюдалось реакции по показателям AUC0-3h ОФВ1 и минимального ОФВ1 (минимальный объем форсированного выдоха за первую секунду) через 24 недели (первичные критерии оценки эффективности для легочной функции) в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ по сравнению с группой приема тиотропия в дозе 5 мкг и группой приема олодатерола в дозе 5 мкг.

У пациентов с большей степенью возвратности на исходном уровне в целом наблюдалась лучшая бронходилатирующая реакция на препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, чем у пациентов с меньшей степенью возвратности на исходном уровне.

Бронходилатирующим влиянием препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ по сравнению с тиотропием в дозе 5 мкг и олодатеролом в дозе 5 мкг сохранялся в течение всего 52-недельного периода лечения. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ также улучшал ПОШвид (пиковая объемная скорость выдоха) утром и вечером, что определялось по ежедневным записям пациентов по сравнению с Тиотропием в дозе 5 мкг и олодатеролом в дозе 5 мкг.

Во время 6-недельного исследования препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ обусловил значительно большую реакцию ОФВ1 по сравнению с тиотропием в дозе 5 мкг, олодатеролом в дозе 5 мкг и плацебо ($p < 0,0001$) в течение полного 24-часового интервала введения.

Одышка

Через 24 недели (исследование 1 и 2) применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ у большего числа пациентов существенно снизилась выраженность одышки по сравнению с группой приема тиотропия в дозе 5 мкг (54,9% по

сравнению с 50,6%, $p = 0,0546$) и группой приема олодатерола в дозе 5 мкг (54,9% по сравнению с 48,2%, $p = 0,0026$).

Применение препарата неотложной помощи

Пациенты, принимавшие препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, реже использовали в дневное и ночное время препарат неотложной помощи (сальбутамол) по сравнению с пациентами, которые принимали тиотропий в дозе 5 мкг и олодатерол в дозе 5 мкг (среднее количество случаев применения дневного препарата неотложной помощи в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ составляет 0,76 случая на сутки по сравнению с 0,97 случая на сутки в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг и 0,87 случая на сутки в группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг, $p < 0,0001$; среднее количество случаев применения в ночное время препарата неотложной помощи в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ составляет 1,24 случая на сутки по сравнению с 1,69 случая на сутки в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг и 1,52 случая на сутки в группе приема олодатерола в дозе 5 мкг, $p < 0,0001$) (исследование 1 и 2).

Глобальная оценка пациентами

Пациенты, принимавшие препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, чувствовали больше улучшение респираторного статуса по сравнению с пациентами, которые принимали тиотропий в дозе 5 мкг и олодатерол в дозе 5 мкг, что измерялось по шкале глобальной оценки пациентом (исследование 1 и 2).

Обострение

Тиотропий в дозе 5 мкг ранее демонстрировал клинически значимое снижение риска развития обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо. Обострения ХОБЛ включены как дополнительная конечная точка во время проведения 52-недельных основных исследований (исследования 1 и 2). В базе сводных данных процент пациентов, у которых наблюдался минимум один случай обострения ХОБЛ умеренной/тяжелой степени, составил 27,7% в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ и 28,8% в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг ($p = 0,39$). Для этих исследований не был разработан специальный дизайн для оценки влияния методики лечения на течение обострения ХОБЛ.

В ходе годовалого рандомизированного двойного слепого клинического испытания с активным контролем в параллельных группах (исследование 9) сравнивали влияние препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ и тиотропия 5 мкг на обострение ХОБЛ. Как сопутствующее лечение были разрешены все респираторные препараты, например бета-агонисты быстрого действия, ингаляционные кортикостероиды и ксантины, но кроме антихолинергиков, бета-агонистов длительного действия и их комбинаций. Первичной конечной точкой была летняя частота обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени (3939

пациентов получали СПИОЛТО РЕСПИМАТ и 3941 пациент получал тиотропий 5 мкг).

Большинство пациентов составляли мужчины (71,4%) европеоидной расы (79,3%). Средний возраст составил 66,4 года, средний ОФВ1 после бронходилатации - 1,187 л (СВ0,381) и 29,4% пациентов имели клинически важные сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе.

Обострения ХОБЛ средней и тяжелой степени определялись как «комплекс явлений/симптомов со стороны нижних дыхательных путей (повышение частоты или возникновения), связанных с основным ХОБЛ, продолжительностью три дня или больше, что требует назначения антибиотиков и/или системных стероидов, и/или госпитализации».

Лечение препаратом СПИОЛТО РЕСПИМАТ обусловило снижение годовой частоты обострений ХОБЛ средней и тяжелой степени на 7% по сравнению с тиотропием 5 мкг (отношение рисков (ОР) 0,93, 99% доверительный интервал (ДИ), 0,85-1,02, $p = 0,0498$). Исследование не достигало $p < 0,01$ - предварительно определенного уровня достоверности.

Качество жизни, обусловленное состоянием здоровья

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ показал улучшение качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, по шкале респираторного опросника больницы святого Георгия (РОЛСГ). Через 24 недели (исследование 1 и 2) наблюдалось статистически значимое улучшение среднего суммарного балла по РОЛСГ в группе приема препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ сравнению с группой приема тиотропия в дозе 5 мкг и в группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг улучшение наблюдалось по всем показателям РОЛСГ.

У большинства пациентов, принимавших препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, наблюдалось клинически значимое улучшение суммарного балла по РОЛСГ (МКВВ (минимальная клинически важное отличие), определенное как снижение минимум на 4 пункта от исходного уровня по сравнению с пациентами, которые принимали тиотропий в дозе 5 мкг (57,5% по сравнению с 48,7%, $p = 0,0001$) и олодатерол в дозе 5 мкг (57,5% по сравнению с 44,8%, $p < 0,0001$).

В двух дополнительных 12-недельных плацебо-контролируемых клинических исследованиях (исследование 7 и 8) суммарный балл по РОЛСГ через 12 недель также был включен как первичная конечная точка для оценки качества жизни, обусловленной состоянием здоровья.

Емкость вдоха, степень затруднения дыхания и физическая выносливость

Влияние СПИОЛТО РЕСПИМАТ на емкость вдоха, степень затруднения дыхания и максимальную физическую выносливость исследовался во время трех рандомизированных двойных слепых исследований у пациентов с ХОБЛ [исследования 4, 5 и 6].

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ значительно улучшил емкость вдоха в состоянии покоя через 2 часа после приема дозы по сравнению с тиотропием в дозе 5 мкг (0,114 л, $p < 0,0001$, исследования 4, 0,088 л, $p = 0,0005$; исследования 5), олодатеролом в дозе 5 мкг (0,119 л, $p < 0,0001$, исследования 4, 0,080 л, $p = 0,0015$; исследования 5) и плацебо (0,244 л, $p < 0,0001$; исследование 4, 0,265 л, $p < 0,0001$, исследования 5) через 6 недель.

Во время исследований 4, 5 и 6 препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ значительно улучшил время выносливости при физических нагрузках по сравнению с плацебо через 6 недель (улучшение на 20,9%, $p < 0,0001$ и 13,4%, $p < 0,0001$ в исследованиях 4 и 5 соответственно) и 12 недель (улучшение на 13,8%, $p = 0,021$; исследования 6).

Дети

Эффективность и безопасность препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ при хроническом обструктивном заболевании легких (ХОБЛ) у детей не устанавливались.

Фармакокинетика

При применении тиотропия и олодатерола в комбинации в форме для ингаляций фармакокинетические параметры обоих компонентов были аналогичны тем, которые наблюдались при приеме каждого активного компонента в отдельности. Тиотропий и олодатерол демонстрируют линейную фармакокинетику в терапевтическом диапазоне. После повторных ингаляций препарата один раз в сутки равновесное состояние тиотропия достигается на седьмой день. Равновесное состояние олодатерола достигается через 8 дней при ингаляциях один раз в сутки, а степень влияния увеличивался по сравнению с применением разовой дозы в 1,8 раза.

Абсорбция

Тиотропий. При ингаляции здоровыми добровольцами молодого возраста данные по выведению с мочой показывают, что примерно 33% дозы ингаляции через ингалятор РЕСПИМАТ попадает в системный кровоток. Пероральные растворы тиотропия бромидом характеризуются абсолютной биодоступностью в пределах 2-3%. Концентрация тиотропия в плазме крови достигает максимального уровня через 5-7 минут после ингаляции через ингалятор РЕСПИМАТ.

Олодатерол. У здоровых добровольцев после ингаляции препарата биодоступность олодатерола составляла около 30%, тогда как биодоступность олодатерола после применения внутрь в виде раствора была ниже 1%. Концентрация олодатерола в плазме крови достигает максимального уровня обычно в течение 10-20 минут после ингаляции через ингалятор РЕСПИМАТ.

Распределение

Тиотропий на 72% связывается с белками плазмы и характеризуется объемом распределения 32 л/кг. Исследования на крысах показали, что тиотропий не проникает через гематоэнцефалический барьер в значительной степени. Олодатерол примерно на 60% связывается с белками плазмы и характеризуется объемом распределения 1110 л. Олодатерол является субстратом для Р-gp, переносчиков накопления OAT1, OAT3 и OCT1. Олодатерол не является субстратом для таких переносчиков накопления: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 и OCT3.

Метаболизм

Тиотропий. Степень биотрансформации мал. Это подтверждается выводом с мочой 74% препарата в неизмененном состоянии после внутривенной дозы. Тиотропий как эфир неферментативно распадается до спирта и кислоты (N-метилскопин, дитиенилгликолева кислота соответственно), которые не связываются с мускариновыми рецепторами. Далее по исследованиям *in vitro* на микросомах печени и гепатоцитах человека тиотропий (<20% дозы после внутривенного введения) метаболизируется путем зависимого от цитохрома P450 (CYP) 2D6 и 3A4 окисления и последующей глутатионовой конъюгации в различных метаболитах фазы II в.

Олодатерол значительной степенью метаболизируется путем непосредственного глюкуронирования и О-деметиличивания метоксилированной части молекулы с последующей конъюгацией. С шести идентифицированных метаболитов с β 2-рецепторами связывается только одна неконъюгированная деметиличиванная производная. Однако, этот метаболит не обнаруживался в плазме после длительного ингаляционного применения препарата в рекомендуемой терапевтической дозе или в дозах, превышающих терапевтическую в 4 раза. В В-деметиличивания олодатерола участвуют цитохром P450 изоэнзимы CYP2C9 и CYP2C8 и (в незначительной степени) CYP3A4, тогда как в образовании глюкуронидов олодатерола участвуют изоформы уридиндифосфатгликозил трансферазы, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 и 1A9.

Вывод

Тиотропий. Общий клиренс тиотропия у здоровых добровольцев составляет 880 мл/мин. При внутривенном введении тиотропий основном выводится в

неизмененном виде с мочой (74%). После ингаляции пациентов с ХОБЛ в равновесном состоянии выделение с мочой составляет 18,6% дозы, остаток не абсорбируется кишечником и выводится с калом. Почечный клиренс тиотропия превышает скорость клубочковой фильтрации, что указывает на активное выделение с мочой. Эффективный период полувыведения тиотропия после ингаляции пациентов с ХОБЛ варьировал от 27 до 45 часов.

Олодатерол. Общий клиренс олодатерола у здоровых добровольцев составляет 872 мл/мин, а почечный клиренс - 173 мл/мин. После внутривенного введения [14C] -меченого олодатерола 38% радиоактивной дозы было восстановлено в моче и 53% в кале. Количество неизмененного олодатерола, восстановленного в моче после введения, составляла 19%. После приема внутрь только 9% радиоактивной дозы (0,7% неизмененного олодатерола) было восстановлено в моче, тогда как основная часть была восстановлена в кале (84%). Более 90% дозы препарата выводилось после введения в течение 5 дней и после приема внутрь - в течение 6 дней. После ингаляционного применения препарата экскреция неизмененного олодатерола с мочой в течение интервала дозирования составляла у здоровых добровольцев 5-7% от величины дозы. Концентрации олодатерола в плазме крови после ингаляции снижаются многофазно; терминальный период полувыведения составляет примерно 45 часов.

Особые популяции

Тиотропий. Как ожидается для всех препаратов, выводимых в основном почками, пожилой возраст пациента ассоциировался со снижением почечного клиренса тиотропия с 347 мл/мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте <65 лет до 275 мл/мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте ≥65 лет. Этот фактор не приводил к соответствующему увеличению значения AUC_{0-6, ss} или C_{max, ss}.

Олодатерол. Фармакокинетический мета-анализ с использованием данных, полученных во время 2 контролируемых клинических исследований с участием 405 пациентов с ХОБЛ и 296 пациентов с астмой, показал, что коррекция дозы в зависимости от возраста, пола и массы тела пациента не требуется, учитывая системное влияние олодатерола .

Раса

Олодатерол. Сравнение фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях, выявило тенденцию к более высокому системному действию олодатерола у пациентов японской национальности и других представителей монголоидной расы по сравнению с пациентами европеоидной расы.

В клинических исследованиях олодатеролу, что применялся в дозах,

превышающих рекомендованную терапевтическую дозу в 2 раза, в течение более одного года, у пациентов европеоидной и монголоидной расы никаких оговорок относительно безопасности установлено не было.

Почечная недостаточность

Тиотропий. После ингаляций тиотропия один раз в сутки до получения состояния равновесия у пациентов с ХОБЛ с легким нарушением функции почек (CLCR 50-80 мл/мин) наблюдалось незначительное увеличение AUC₀₋₆, ss (увеличение от 1,8 до 30%) и аналогичное C_{max}, ss сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (CLCR > 80 мл / мин). У пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (CLCR <50 мл/мин) введение тиотропия привело к удвоению плазменных концентраций (рост AUC_{0-4h} на 82% и значение C_{max} на 52%) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, что подтверждалось результатами наблюдений после ингаляций сухого порошка.

Олодатерол. Клинически релевантного увеличения системного воздействия у пациентов с нарушением функции почек не наблюдалось.

Печеночная недостаточность

Тиотропий. Печеночная недостаточность не имеет существенного влияния на фармакокинетику тиотропия. Тиотропий выводится преимущественно почками (74% у здоровых добровольцев) и путем простого неферментативного расщепления эфира на неактивные продукты.

Олодатерол. Подтверждений разницы в выводе олодатеролу (а также в связывании белков) между пациентами с легким или умеренным нарушением функции печени и здоровыми добровольцами не было. Исследование с участием пациентов с тяжелым нарушением функции печени не проводилось.

Показания

Поддерживающая бронхолитическая терапия для облегчения симптомов у взрослых пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующим веществам или другим компонентам препарата.

Повышенная чувствительность к атропину или его производным, например к ипратропию или окситропию в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Несмотря на то, что специальные исследования взаимодействия *in vivo* препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ с другими лекарственными средствами не проводились, СПИОЛТО РЕСПИМАТ применяли совместно с другими препаратами, которые применяются в лечении ХОБЛ, включая симпатомиметики бронходилататоры короткого действия и ингаляционные кортикостероиды, без клинических признаков взаимодействия между лекарственными средствами .

Антихолинергические средства

Одновременное применение тиотропия бромида с другими антихолинергическими средствами не исследовалось и поэтому не рекомендуется.

Адренергические препараты

Одновременное применение других адренергических препаратов (самостоятельно или как часть комбинированной терапии) может усиливать нежелательные эффекты препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

Ксантиновые производные, стероиды, мочегонные средства

Одновременное применение ксантиновых производных, стероидов или мочегонных средств (не относящихся к группе калийсберегающих) может усиливать гипокалиемический эффект адреномиметиков (см. раздел «Особенности применения»).

Бета-блокаторы

Бета-адреноблокаторы могут ослаблять эффект олодатерола или противодействовать ему. В этом случае предпочтение отдается применению кардиоселективных бета-блокаторов, хотя и они должны применяться с осторожностью.

Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты и лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT

Ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты или другие лекарственные средства, которые могут удлинять интервал QT, могут усиливать влияние препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ на сердечно-сосудистую систему.

Фармакокинетическое взаимодействие

В ходе исследований взаимодействия при одновременном применении флуконазола в качестве стандартного ингибитора CYP2C9 соответствующего влияния на системное действие олодатерола не наблюдалось.

Одновременное применение кетоконазола как мощного Р-gp и ингибитора CYP3A4 приводило к увеличению системного действия олодатеролу примерно на 70%. Коррекция дозы СПИОЛТО РЕСПИМАТ не нужна.

Исследования *in vitro* показали, что олодатерол не ингибирует энзимы CYP или транспортеры препаратов в концентрациях в плазме крови, достигаются в клинической практике.

Особенности применения

Астма

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не следует применять больным астмой. Эффективность и безопасность препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ при астме не исследовали.

Острый бронхоспазм

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не предназначен для лечения острых эпизодов бронхоспазма, то есть как средство скорой помощи.

Парадоксальный бронхоспазм

Применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, как и других ингаляционных лекарственных средств, может привести к парадоксальному бронхоспазму, иногда может представлять угрозу жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма следует немедленно прекратить применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ и назначить альтернативную терапию.

Антихолинергическое действие, связанное с тиотропиумом

Глаукома, гиперплазия предстательной железы или обструкция шейки мочевого пузыря

Учитывая антихолинергическую активность тиотропия, препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует применять с осторожностью пациентам с закрытоугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы или обструкцией шейки мочевого пузыря.

Симптомы со стороны органов зрения

Пациентов следует проинструктировать о недопустимости попадания аэрозоля в глаза, поскольку это может привести к преципитации или ухудшению закрытоугольной глаукомы, боли или дискомфорта в глазах, временной нечеткости зрения, ощущение появления ореола или цветных пятен перед глазами в сочетании с покраснением глаза в виде гиперемии конъюнктивы или отека роговицы. При появлении указанных симптомов в любой комбинации следует сразу же прекратить применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ и

немедленно обратиться за медицинской помощью.

Зубной кариес

Сухость слизистой оболочки ротовой полости, что наблюдается при лечении антихолинэргическими средствами, может в долгосрочной перспективе быть связана с зубным кариесом.

Пациенты с нарушением функции почек

Поскольку повышение концентрации тиотропия в плазме крови наблюдается у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин.), Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ можно применять только в случае, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Данные о длительном применении препарата пациентами с тяжелым нарушением функции почек отсутствуют (см. раздел «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Сердечно-сосудистые эффекты

Опыт применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе в течение предыдущего года, нестабильной или опасной для жизни сердечной аритмией, что госпитализированы с сердечной недостаточностью в течение предыдущего года или с диагнозом пароксизмальной тахикардии (> 100 ударов в минуту), ограничен, поскольку эти пациенты не допускались к клиническим испытаниям. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует применять с осторожностью таким пациентам.

Олодатерол, как и другие β_2 -адреномиметики, может иметь клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов (учащение пульса, повышение артериального давления (АД) и/или появление соответствующих симптомов). В случае возникновения таких эффектов возможно прекращение лечения. Кроме того, сообщалось, что β_2 -адреномиметики приводили к таким изменениям ЭКГ, как уплощение зубца Т и снижение сегмента ST, хотя клиническое значение этих изменений неизвестно.

β_2 -адреномиметики длительного действия следует применять с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно ишемической болезнью сердца, тяжелой сердечной недостаточностью, нарушением ритма сердца, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, артериальной гипертензией и аневризмой, пациентам с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом, пациентам с установленным или подозреваемым удлинением интервала QT (например $QT > 0,44$ сек) и пациентам с необычными реакциями на симпатомиметики амины.

Гипокалиемия

β-адренергические агонисты у некоторых пациентов могут вызвать существенную гипокалиемию, что создает предпосылки для возникновения нежелательных воздействий на сердечно-сосудистую систему. Снижение уровня калия в сыворотке обычно кратковременное и не требует коррекции. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться гипоксией и сопутствующим лечением (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), что может повышать риск развития аритмий.

Гипергликемия

Ингаляционное применение высоких доз β2-адреномиметиков может привести к увеличению уровня глюкозы в плазме крови.

Анестезия

Следует соблюдать осторожность при плановой операции с применением галогенированных углеводородных анестетиков за повышенной возможностью неблагоприятных сердечных последствий при использовании бронходилататоров на основе β-агонистов.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не следует применять в комбинации с каким-либо другим лекарственным средством, содержащим β2-адреномиметики длительного действия.

Пациентов, которые часто применяют ингаляционные β2-адреномиметики короткого действия (например 4 раза в сутки), необходимо проинформировать о том, что эти препараты используются только для облегчения острых симптомов бронхоспазма.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует применять не чаще одного раза в сутки.

Повышенная чувствительность

после применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ возможно развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа (как и при использовании любых лекарственных средств).

Вспомогательные вещества

Бензалкония хлорид может вызвать одышку и затруднение дыхания. Пациенты с астмой подвержены повышенному риску этих побочных явлений.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Исследований по способности влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами не проводилось.

Головокружение или помутнение зрения может влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами. Если во время лечения СПИОЛТО РЕСПИМАТ наблюдается головокружение или помутнение зрения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с другими механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность

Тиотропий

Достаточных данных относительно применения тиотропия беременными женщинами нет. Исследования на животных не выявили прямого или косвенного негативного влияния с точки зрения репродуктивной токсичности при применении препарата в клинически значимых дозах.

Олодатерол

Клинических данных о применении олодатерола во время беременности нет. Данные доклинических исследований олодатерола свидетельствуют об эффектах, типичных для β_2 -адреномиметиков при многократном применении терапевтических доз.

В качестве меры пресечения рекомендуется избегать применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ во время беременности.

Как и другие β_2 -адреномиметики, олодатерол может подавлять сократительную способность матки вследствие релаксирующего действия.

Период кормления грудью

Клинических данных о влиянии тиотропия и/или олодатерола во время кормления грудью нет.

Решение о продлении/прекращении кормления грудью или о продлении/прекращении терапии препаратом СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует принимать принимая во внимание преимущества кормления грудью для ребенка и преимущества терапии препаратом для матери.

Фертильность

Клинические данные о влиянии тиотропия и олодатерола или комбинации этих компонентов на фертильность отсутствуют. Результаты доклинических исследований, проводившихся для каждого компонента (тиотропия и олодатерола) отдельно, свидетельствуют об отсутствии негативного влияния на фертильность.

Способ применения и дозы

Способ применения

Лекарственное средство предназначено только для ингаляционного применения. Картридж можно использовать только с ингаляционным устройством РЕСПИМАТ.

Два вдоха с помощью ингалятора РЕСПИМАТ содержат одну дозу.

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет 5 мкг тиотропия и 5 мкг олодатерола в виде двух вдохов с помощью ингалятора РЕСПИМАТ один раз в сутки в одно и то же время суток.

Не следует превышать рекомендуемую дозу.

Особые категории пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста могут применять препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендованной дозе.

Нарушение функции печени и нарушение функции почек

Препарат Спиолто Респимат содержит тиотропий, который выводится преимущественно почками, и олодатерол, который метаболизируется в печени.

Нарушение функции печени

Пациенты с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести могут применять препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендованной дозе. Нет данных относительно применения олодатерола пациентам с тяжелым нарушением функции печени.

Нарушение функции почек

Пациенты с нарушением функции почек могут применять препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендованной дозе.

По применению препарата пациентам с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени (клиренс креатинина $\leq$ 50 мл/мин.) См. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства».

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ содержит олодатерол. Опыт применения олодатерола пациентам с тяжелым нарушением функции почек ограничен.

Дети

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не назначают детям (в возрасте до 18 лет).

Способ применения

Для обеспечения надлежащего применения лекарственного средства врач или

другой специалист здравоохранения должен продемонстрировать пациенту, как применять ингалятор.

Инструкция для пациента по применению и уходу за ингалятором

1. Прочитайте внимательно инструкцию по применению и уходу за ингалятором перед применением СПИОЛТО РЕСПИМАТ.
2. Если ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ не использовалось более 7 дней, перед применением следует направить его вниз и нажать 1 раз на кнопку для высвобождения дозы.
3. Если ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ не использовалось более 21 день, повторите шаги 4-6 «Подготовка к первому использования», пока не появится облако аэрозоля. Затем повторите шаги 4-6 еще три раза. Не прикасайтесь элемента для прокола внутри прозрачной основы.

Как ухаживать за ингалятором

1. Чистить мундштук, в том числе металлическую часть внутри мундштука, необходимо только влажной салфеткой из ткани или тканью реже одного раза в неделю.
2. Любая минимальное изменение цвета мундштука не влияет на функционирование Вашего ингалятора СПИОЛТО РЕСПИМАТ.
3. При необходимости протрите снаружи ингалятор влажной салфеткой из ткани.

Когда следует приобрести новый ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ

1. Ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ содержит 60 вдохов (30 доз) при применении по показаниям (два вдоха один раз в сутки).
2. Индикатор дозы показывает приблизительное количество остатка препарата. Когда индикатор доходит до красной зоны шкалы, это означает, что раствора осталось примерно на 7 дней (14 вдохов). Именно тогда необходимо приобрести новый ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ.
3. Как только индикатор дозы достиг конца красной шкалы, Ваш ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ будет автоматически заблокирован - больше нет доз для высвобождения. С этого момента вернуть прозрачную основу будет невозможно.

Не позднее чем через три месяца после первого использования ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ необходимо выбросить, даже если не весь раствор был использован.

Подготовка ингаляционного устройства СПИОЛТО РЕСПИМАТ к первому применению

1. Удалите прозрачную основу

- Колпачок должен быть закрытым.
- Нажмите на предохранитель и в то же время другой рукой вытяните прозрачную основу.

2. Вставьте картридж

- Вставьте узкий конец картриджа в ингалятор.
- Поставьте картридж на твердую поверхность и тщательно нажмите, пока он не встанет на место (до характерного щелчка).
- Или извлекать картридж после того, как он был установлен в ингалятор.

3. Установите прозрачную основу.

- Вставьте прозрачную основу обратно на место до характерного щелчка.
- Прозрачную основу не следует больше снимать

4. Поверните

- Колпачок должен быть закрытым.
- Поверните прозрачную основу в направлении стрелок, указанных на этикетке, до щелчка (половина оборота).

5. Откройте

- Откройте крышку полностью.

6. Нажмите

- Поверните ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ вниз.
- Нажмите кнопку для высвобождения дозы.
- Закройте крышку.
- Повторите шаги 4 - 6, пока не появится облако аэрозоля.
- После появления облака аэрозоля повторите еще три раза шаги 4 - 6.

Теперь Ваш ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ готов к применению. Эти шаги не влияют на количество имеющихся доз. После подготовки Ваш ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ рассчитан на 60 вдохов (30 доз).

Ежедневное применение ингалятора СПИОЛТО РЕСПИМАТ

Поверните

- Колпачок должен быть закрытым.
- Поверните прозрачную основу в направлении стрелок, указанной на этикетке, до щелчка (половина оборота).

Откройте

- Откройте колпачок полностью

Нажмите

- Сделайте полный медленный выдох.
- Охватите плотно губами мундштук, не закрывая вентиляционного отверстия. Направьте ингалятор на заднюю стенку глотки.
- Во время выполнения медленного глубокого вдоха через рот **НАЖМИТЕ** кнопку выброса дозы и продолжайте медленно вдыхать пока это будет комфортно.
- Задержите дыхание на 10 секунд или настолько, насколько это будет комфортно.
- Повторите шаги **ПОВЕРНИТЕ, ОТКРОЙТЕ, НАЖМИТЕ** чтобы получить всего 2 ингаляции.
- Закройте крышку до следующего использования ингалятора.

Дети

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не применять детям (в возрасте до 18 лет).

Передозировка

Опыт передозировки СПИОЛТО РЕСПИМАТ ограничен. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ исследовался в дозе до 5 мкг/10 мкг (тиотропий/олодатерол) у пациентов с ХОБЛ и в дозе до 10 мкг/40 мкг (тиотропий/олодатерол) у здоровых пациентов; клинически значимые эффекты не обнаружены. Передозировка приводила к выраженным антимускариновым эффектам тиотропия и/или выраженным эффектам олодатерола как β 2-адреномиметиков.

Симптомы

Передозировка Тиотропия с антихолинергическим эффектом

Высокие дозы тиотропия могут вызвать антихолинергические признаки и симптомы.

Однако не наблюдалось системных антихолинергических побочных эффектов у здоровых добровольцев после разовой ингаляции дозы до 340 мкг тиотропия

бромид. Дополнительно никаких существенных побочных эффектов, кроме сухости слизистых оболочек ротовой полости / горла и носовой полости, не наблюдалось после 14 дней применения при дозировке до 40 мкг тиотропия, раствора для ингаляций, у здоровых добровольцев, за исключением явного уменьшения выделения слюны после 7 дня применения.

Передозировка олодатеролу, β_2 -адреномиметик

Передозировка олодатеролу может привести к выраженным эффектам, типичных для β_2 -адреномиметиков, например, к ишемии миокарда, артериальной гипертензии или гипотензии, тахикардии, аритмии, сердцебиению, головокружению, нервозности, бессоннице, беспокойству, головной боли, тремору, сухости во рту, мышечному спазму, тошноте, усталости, ухудшению самочувствия, гипокалиемии, гипергликемии и метаболического ацидоза.

Лечение передозировки

Следует прекратить применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ. Показана поддерживающая и симптоматическая терапия. В серьезных случаях требуется госпитализация. Возможно применение кардиоселективных β_2 -блокаторов, но только при соблюдении особой осторожности, так как использование этих препаратов может вызвать бронхоспазм.

Побочные реакции

Краткая информация о безопасности лекарственного средства

Многие из указанных побочных эффектов можно отнести к антихолинергическим свойствам тиотропия бромид или к β_2 -адренорецепторов свойств олодатеролу.

Сводная таблица побочных реакций

Частота развития указанных ниже побочных реакций, которые наблюдались в группе пациентов, принимавших тиотропий в дозе 5 мкг/олодатерол в дозе 5 мкг (5646 пациентов), была рассчитана на основе сводных данных, полученных в результате проведения 8 активных или плацебо-контролируемых клинических исследований в параллельных группах у пациентов с ХОБЛ с периодами лечения от 4 до 52 недель.

В таблице указаны побочные реакции, которые наблюдались во время проведения всех клинических исследований препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, также включены все побочные реакции, о которых сообщалось ранее при лечении каждым из компонентов препарата в отдельности.

Критерии оценки частоты развития побочных реакций:

очень часто ($\geq 1 / 10$); часто ($\geq 1 / 100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1 / 1000 - < 1/100$); редко

($\geq 1 / 10\ 000$ - $< 1 / 10\ 000$) очень редко ($< 1 / 10\ 000$), неизвестно (нельзя определить по имеющимся данным).

Системно-органный класс	Побочная реакция	Частота развития
Инфекции и инвазии	Назофарингит	неизвестно
Со стороны обмена веществ и питания	Обезвоживание	неизвестно
Со стороны нервной системы	Головокружение	нечасто
	Бессонница	редко
	Головная боль	нечасто
Со стороны органов зрения	Помутнение зрения	редко
	Глаукома	неизвестно
	Повышение внутриглазного давления	неизвестно
Со стороны сердца	Фибрилляция предсердий	редко
	Тахикардия	нечасто
	Ощущение сердцебиения	редко
	Суправентрикулярная тахикардия	редко
Со стороны сосудистой системы	Артериальная гипертензия	редко
Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель	нечасто
	Дисфония	нечасто
	Ларингит	редко
	Фарингит	редко
	Носовые кровотечения	редко
	Бронхоспазм	редко
	Синусит	неизвестно
Со стороны пищеварительного тракта	Сухость во рту	нечасто

Запор	редко	
Орофаренгиальный кандидоз	редко	
Гингивит	редко	
Тошнота	редко	
Непроходимость кишечника, включая паралитическую непроходимость кишечника	неизвестно	
Дисфагия	неизвестно	
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	неизвестно	
Глосит	неизвестно	
Стоматит	редко	
Зубной кариес	неизвестно	
Со стороны кожи и подкожных тканей, нарушения со стороны иммунной системы	Повышенная чувствительность	редко
	Ангioneвротический отек	редко
	Кропивница	редко
	Зуд	редко
	Анафалактическая реакция	неизвестно

Сыпь	редко	
Инфекция кожи и изъязвление кожи	неизвестно	
Сухость кожи	неизвестно	
Со стороны костно- мышечной и соединительной ткани	Артралгия	редко
	Боль в пояснице 1	редко
	Отек суставов	редко
Со стороны почек и мочевыделительной	Задержка мочи	редко
	Инфекция мочевыводящих путей	редко
	Расстройства мочеиспускания	редко

1 Нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ;

а не при применении каждого компонента в отдельности.

Описание побочных реакций

СПИОЛТО РЕСПИМАТ сочетает антихолинергические и β 2-адренергические свойства благодаря своим компонентам тиотропия и олодатеролу.

Отдельные побочные реакции

Профиль антихолинергических побочных реакций

Во время длительных 52-недельных клинических исследований препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ частой антихолинергической побочной реакцией была сухость во рту, которая наблюдалась примерно в 1,3% пациентов, принимавших препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, и в 1,7% и 1% в группе приема тиотропия в дозе 5 мкг и группе приема олодатеролу в дозе 5 мкг, соответственно. Сухость во рту приводила к прекращению применения препарата у 2 из 4968 пациента (0,04%), применявших препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

Серьезные побочные реакции антихолинергического характера включают глаукому, запор, непроходимость кишечника, включая паралитическое непроходимость кишечника и задержку мочи.

Профиль β -адренергических побочных реакций

Олодатерол, один из компонентов препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, относится к терапевтическому классу β 2-адреномиметиков длительного действия. Поэтому следует принимать во внимание возможность возникновения неуказанных выше побочных эффектов, характерных для всего класса β 2-адреномиметиков, таких как аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, артериальная гипотензия, тремор, нервозность, мышечный спазм, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз.

Другие категории пациентов.

Усиление антихолинергического воздействия может развиваться с увеличением возраста.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации лекарственного средства важны. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза/риск применения лекарственного средства. Работники учреждений здравоохранения обязаны сообщать о любых подозреваемых побочных реакции в соответствии с действующим законодательством.

Срок годности

3 года.

Срок годности после первого применения - 3 месяца.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С. Не замораживать! Хранить в недоступном для детей месте!

Упаковка

По 4 мл в картридже (60 ингаляций) по 1 картриджу в комплекте с 1 ингалятором РЕСПИМАТ в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко. КГ./Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм на Рейне, Германия/Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).