

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Спіолто® Респімат®

(Spiolto® Respimat®)

Склад:

діючі речовини: тіотропій, олодатерол;

1 інгаляція містить 2,5 мкг тіотропію (у вигляді броміду моногідрату), 2,5 мкг олодатеролу (у вигляді гідрохлориду);

допоміжні речовини: бензалконію хлорид, динатрію едетат дигідрат, вода очищена, кислота хлористоводнева 1М.

Лікарська форма. Розчин для інгаляції.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин для інгаляції.

Фармакотерапевтична група.

Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби в комбінації з антихолінергічними.

Код АТХ R03AL06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ – це комбінований лікарський засіб (розчин для інгаляцій) з фіксованою дозою, який містить два активні інгредієнти: тіотропій — антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії та олодатерол — β_2 -адреноміметик тривалої дії (LAMA/LABA) – і вивільняється через рідинний інгалятор СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

Два активні інгредієнти мають додаткову бронходилатаційну активність через різний механізм дії. Оскільки вважається, що мускаринові рецептори переважають в центральних дихальних

шляхах, а β_2 -адренорецептори мають вищий рівень експресії в периферичних дихальних шляхах, комбінація тіотропію та олодатеролу має забезпечувати оптимальну бронходилатаційну активність в усіх частинах легень.

Тіотропій

Тіотропію бромід є специфічним антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії. Тіотропій має подібну спорідненість з підтипами рецепторів M_1 – M_5 . У дихальних шляхах тіотропію бромід конкурентно та оборотно зв'язується з M_3 -рецепторами бронхіальної гладкої мускулатури, протидіючи холінергічному (бронхозвужувальному) впливу ацетилхоліну, що призводить до розслаблення бронхіальних гладких м'язів. Ефект був дозозалежним та тривав більше 24 годин. Оскільки тіотропій є місцевим бронхоселективним N-четвертинним антихолінергіком, при інгаляційному застосуванні він демонструє прийнятний терапевтичний діапазон до появи системних антихолінергічних ефектів.

Олодатерол

Олодатерол має високу спорідненість і селективність щодо β_2 -адренорецепторів людини.

Дослідження *in vitro* показали, що агоністична активність олодатеролу по відношенню до β_2 -адренорецепторів в 241 раз перевищує активність по відношенню до β_1 -адренорецепторів та в 2299 разів перевищує активність по відношенню до β_3 -адренорецепторів.

Олодатерол виявляє свою фармакологічну дію шляхом зв'язування та активації β_2 -адренорецепторів після місцевого введення шляхом інгаляції.

Активация β_2 -адренорецепторів в дихальних шляхах призводить до стимуляції внутрішньоклітинної аденілатциклази, фермента, який бере участь в синтезі циклічного 3,5-аденозинмонофосфату (цАМФ). Підвищення рівня цАМФ викликає бронходилатацію, розслабляючи гладком'язові клітини в дихальних шляхах. Олодатерол відповідно до доклінічного профілю є селективним агоністом β_2 -адренорецепторів тривалої дії, характеризується швидким початком дії і тривалим збереженням ефекту впродовж не менше 24 годин.

β -адренорецептори поділяються на 3 підвиди: β_1 -адренорецептори, які локалізовані здебільшого на гладких м'язах серця, β_2 -адренорецептори – на гладких м'язах дихальних шляхів та β_3 -адренорецептори, що містяться в жировій тканині. β_2 -агоністи спричиняють бронходилатацію. Незважаючи на те, що β_2 -адренорецептор є переважним адренергічним рецептором у гладких м'язах дихальних шляхів, він присутній також і на поверхні багатьох інших клітин, у тому числі в епітелії і ендотелії легень і серця. Точна функція β_2 -рецепторів в серці невідома, але їхня присутність вказує на можливість впливу на серце навіть високоселективних β_2 -адреноміметиків.

Вплив на електрофізіологію серця

Тіотропій

Під час спеціалізованого дослідження QT за участю 53 здорових добровольців тіотропій в дозах 18 мкг та 54 мкг у вигляді порошку для інгаляцій (тобто в три рази вище терапевтичної дози) протягом 12 днів не спричинював значного подовження інтервалу QT на ЕКГ.

Олодатерол

Вплив олодатеролу на інтервал QT/QTc на ЕКГ оцінювався у 24 здорових добровольців обох статей в ході подвійно сліпого рандомізованого плацебо- та активно (моксифлоксацин) контрольованого дослідження. Встановлено, що одноразове застосування олодатеролу в дозах 10, 20, 30 і 50 мкг призводило через 20 хвилин – 2 години до збільшення (в порівнянні з плацебо) інтервалу QT (в порівнянні з початковим значенням), який при підвищенні дози в середньому зростав з 1,6 мс (олодатерол в дозі 10 мкг) до 6,5 мс (олодатерол в дозі 50 мкг), причому верхня межа двосторонніх 90 % довірчих інтервалів була менше 10 мс для всіх дозувань для індивідуально скоригованого QT (QTcI).

Вплив олодатеролу у дозах 5 мкг та 10 мкг на частоту серцевих скорочень (ЧСС) та серцевий ритм оцінювався за допомогою безперервного 24-годинного запису ЕКГ (Холтерівський моніторинг) у підгрупі з 772 пацієнтів в ході 48-тижневих плацебо-контрольованих випробувань фази III. Не було виявлено тенденцій до зміни частоти ритму серця або частоти екстрасистол і їхнього типу залежно від величини дози препарату або від часу. Зміни екстрасистол від вихідного рівня до кінця лікування не вказують на достовірну різницю між олодатеролом 5мкг, 10мкг та плацебо.

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ

У двох 52-тижневих рандомізованих подвійно сліпих випробуваннях препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ брали участь 5162 пацієнти з ХОЗЛ. В узагальненому аналізі кількість пацієнтів зі змінами інтервалу QTcF з відкоригованим вихідним рівнем (корекція за формулою Fridericia), що становить > 30 мсек через 40 хвилин після прийому дози на 85, 169 та 365 день, коливалась в межах 3,1 %, 4,7 % та 3,6 % в групі прийому препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з 4,1 %, 4,4 %, та 3,6 % в групі прийому олодатеролу в дозі 5 мкг і 3,4 %, 2,3 % та 4,6 % в групі прийому тіотропію в дозі 5 мкг відповідно.

Клінічна ефективність та безпека

Програма клінічної розробки фази III для препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ включала три рандомізовані подвійно сліпі випробування:

- два повторних 52-тижневих дослідження у паралельних групах для порівняння препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ з тіотропієм в дозі 5 мкг та олодатеролом в дозі 5 мкг (1029 пацієнтів отримували препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ) [дослідження 1 та 2];
- одне 6-тижневе перехресне дослідження для порівняння препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ з тіотропієм в дозі 5 мкг, олодатеролом в дозі 5 мкг та плацебо (139 пацієнтів отримували препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ) [дослідження 3].

В ході цих досліджень препарати порівняння, тіотропій в дозі 5 мкг, олодатерол в дозі 5 мкг та плацебо, застосовувались через інгалятор РЕСПІМАТ.

Характеристика пацієнтів

Більшість з 5162 пацієнтів, які взяли участь по всьому світу в 52-тижневих випробуваннях [дослідження 1 та 2], становили чоловіки (73 %), представники європеоїдної (71 %) чи монголоїдної раси (25 %), їхній середній вік становив 64 роки. Середній ОФВ₁ після бронходилататора становив 1,37 л (GOLD 2 [50 %], GOLD 3 [39 %], GOLD 4 [11 %]). Середня чутливість β₂-агоністів становила 16,6 % від вихідного рівня (0,171 л). Препарати для лікування легень, дозволені як супутня терапія, включали інгаляційні стероїди [47 %] і ксантини [10 %].

6-тижневі випробування [дослідження 3] проводились у Європі та Північній Америці. Більшість

з 219 учасників дослідження становили чоловіки (59 %), представники європеоїдної раси (99 %), їхній середній вік становив 61,1 року. Середній ОФВ₁ після бронходилататора становив 1,55 л (GOLD 2 [64 %], GOLD 3 [34 %], GOLD 4 [2 %]). Середня чутливість β_2 -агоністів становила 15,9 % від вихідного рівня (0,193 л). Препарати для лікування легень, дозволені як супутня терапія, включали інгаляційні стероїди [41 %] і ксантини [4 %].

Вплив на функцію легень

Під час 52-тижневих випробувань препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ, який застосовували 1 раз на добу, вранці, забезпечував чітке покращення показників функції легень через 5 хвилин після прийому першої дози порівняно з тіотропієм в дозі 5 мкг (середнє покращення показника ОФВ₁: 0,137 л в групі прийому препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з 0,058 л в групі прийому тіотропію в дозі 5 мкг [$p < 0,0001$] та 0,125 л в групі прийому олодатеролу в дозі 5 мкг [$p = 0,16$]).

В обох дослідженнях значне покращення спостерігалось за показниками AUC_{0-3h} ОФВ₁ та мінімального ОФВ₁ (мінімальний об'єм форсованого видиху за першу секунду) через 24 тижні (первинні критерії оцінки ефективності для легеневої функції) в групі прийому препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з групою прийому тіотропію в дозі 5 мкг та групою прийому олодатеролу в дозі 5 мкг (таблиця 1).

Таблиця 1

Різниця між показниками AUC_{0-3h} ОФВ₁ та мінімального ОФВ₁ в групі прийому препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з групою прийому тіотропію в дозі 5 мкг та групою прийому олодатеролу в дозі 5 мкг через 24 тижні (Дослідження 1 та 2)

Препарат порівняння	Показники AUC _{0-3h} ОФВ ₁				Показники мінімального ОФВ ₁			
	Дослідження 1		Дослідження 2		Дослідження 1		Дослідження 2	
	n	Середнє значення	n	Середнє значення	n	Середнє значення	n	Середнє значення
СПІОЛТО РЕСПІМАТ	522	–	502	–	521	–	497	–
Тіотропій 5 мкг	526	0,117 л	500	0,103 л	520	0,071 л	498	0,050 л
Олодатерол 5 мкг	525	0,123 л	507	0,132 л	519	0,082 л	503	0,088 л

Початковий рівень ОФВ₁ до лікування: дослідження 1 – 1,16 л; дослідження 2 – 1,15 л.

$p \leq 0,0001$ для всіх порівнянь.

n – кількість пацієнтів.

У пацієнтів з більшим ступенем оборотності на вихідному рівні загалом спостерігалась краща бронходилатуюча реакція на препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ, ніж у пацієнтів з меншим ступенем оборотності на вихідному рівні.

Підвищений бронходилатуючий вплив препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з тіотропієм в дозі 5 мкг та олодатеролом в дозі 5 мкг зберігався впродовж всього 52-тижневого періоду лікування. Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ також покращував ПОШ_{вид} (пікова об'ємна швидкість видиху) вранці та ввечері, що визначалось за щоденними записами пацієнтів, порівняно з тіотропієм в дозі 5 мкг та олодатеролом в дозі 5 мкг.

Під час 6-тижневого дослідження препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ обумовив значно більшу реакцію ОФВ₁ порівняно з тіотропієм в дозі 5 мкг, олодатеролом в дозі 5 мкг та плацебо ($p < 0,0001$) впродовж повного 24-годинного інтервалу введення (таблиця 2).

Таблиця 2

Середня різниця ОФВ₁ (л) за 3 години, 12 годин і 24 години та різниця мінімального ОФВ₁ (л) для препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з тіотропієм 5 мкг, олодатеролом 5 мкг і плацебо через 6 тижнів (дослідження 3)

Препарат порівняння	n	3 год середнє значення	n	12 год середнє значення	24 год середнє значення ¹	Мінімальне значення
СПІОЛТО РЕСПІМАТ	138		138			
Тіотропій 5 мкг	137	0,109	135	0,119	0,110	0,079
Олодатерол 5 мкг	138	0,109	136	0,126	0,115	0,092
Плацебо	135	0,325	132	0,319	0,280	0,207

Початковий рівень ОФВ₁ до лікування – 1,30 л.

¹ Первинна кінцева точка.

$p \leq 0,0001$ для всіх порівнянь.

n = кількість пацієнтів.

Задишка

Через 24 тижні (дослідження 1 та 2) середній осередковий бал динамічного індексу задишки (ДІЗ) становив 1,98 одиниці у групі препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ зі значним покращенням порівняно з групою прийому тіотропію 5 мкг (середня різниця 0,36, $p = 0,008$) і з групою прийому олодатеролу 5 мкг (середня різниця 0,42, $p = 0,002$).

Застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ у більшій кількості пацієнтів дало клінічно значуще покращення показника ДІЗ «мінімальна клінічно важлива відмінність (МКВВ)», визначене як значення принаймні 1 одиниці, порівняно з групою прийому тіотропію 5 мкг (54,9 % проти 50,6 %, $p = 0,0546$) та з групою прийому олодатеролу 5 мкг (54,9 % проти 48,2 %, $p = 0,0026$).

Застосування препарату невідкладної допомоги

Пацієнти, які приймали препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ, рідше використовували у денний і нічний час препарат невідкладної допомоги (сальбутамол) порівняно з пацієнтами, які приймали тіотропій в дозі 5 мкг та олодатерол в дозі 5 мкг (середня кількість випадків застосування денного препарату невідкладної допомоги в групі прийому препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ становить 0,76 випадку на добу порівняно з 0,97 випадку на добу в групі прийому тіотропію в дозі 5 мкг та 0,87 випадку на добу в групі прийому олодатеролу в дозі 5 мкг, $p < 0,0001$; середня кількість випадків застосування в нічний час препарату невідкладної допомоги в групі прийому препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ становить 1,24 випадку на добу порівняно з 1,69 випадку на добу в групі прийому тіотропію в дозі 5 мкг та 1,52 випадку на добу в групі прийому олодатеролу в дозі 5 мкг, $p < 0,0001$) (Дослідження 1 та 2).

Глобальна оцінка пацієнтами

Пацієнти, які приймали препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ, відчували більше покращення респіраторного статусу порівняно з пацієнтами, які приймали тіотропій в дозі 5 мкг та олодатерол в дозі 5 мкг, що вимірювалось за шкалою Глобальної оцінки пацієнтом (дослідження 1 та 2).

Загострення

Тіотропій в дозі 5 мкг раніше демонстрував клінічно значуще зниження ризику розвитку загострень ХОЗЛ порівняно з плацебо. Загострення ХОЗЛ включені як додаткова кінцева точка під час проведення 52-тижневих основних досліджень (дослідження 1 та 2). У базі зведених даних частка пацієнтів, у яких спостерігався мінімум один випадок загострення ХОЗЛ помірного/тяжкого ступеня, становила 27,7 % в групі прийому препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ та 28,8 % в групі прийому тіотропію в дозі 5 мкг ($p = 0,39$). Ці дослідження не були спеціально розроблені для оцінки впливу методики лікування на перебіг загострення ХОЗЛ.

В ході однорічного рандомізованого подвійно сліпого клінічного випробування з активним контролем у паралельних групах (дослідження 9) порівнювали вплив препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ та тіотропію 5 мкг на загострення ХОЗЛ. Як супутнє лікування були дозволені всі респіраторні препарати, наприклад бета-агоністи швидкої дії, інгаляційні кортикостероїди та ксантини, крім антихолінергиків, бета-агоністів тривалої дії та їхніх комбінацій. Первинною кінцевою точкою була річна частота загострень ХОЗЛ від середнього до тяжкого ступеня (3939 пацієнтів отримували препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ та 3941 пацієнт отримував тіотропій 5 мкг).

Більшість пацієнтів становили чоловіки (71,4 %) європеїдної раси (79,3 %). Середній вік становив 66,4 року, середній ОФВ₁ після бронходилатації – 1,187 л (СВ 0,381) та 29,4 % пацієнтів мали клінічно важливі серцево-судинні захворювання в анамнезі.

Загострення ХОЗЛ від середнього до тяжкого ступеня визначались як «комплекс явищ/симптомів з боку нижніх дихальних шляхів (підвищення частоти або виникнення), пов'язаних з основним ХОЗЛ, тривалістю три дні або більше, що вимагає призначення антибіотиків та/або системних стероїдів, та/або госпіталізації».

Лікування препаратом СПІОЛТО РЕСПІМАТ обумовило зниження річної частоти загострень ХОЗЛ від середнього до тяжкого ступеня на 7 % у порівнянні з тіотропієм 5 мкг (відношення ризиків (ВР) 0,93, 99 % довірчий інтервал (ДІ), 0,85–1,02, $p = 0,0498$). Дослідження не досягло $p < 0,01$ – попередньо визначеного рівня достовірності.

Якість життя, обумовлена станом здоров'я

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ сприяв покращенню якості життя, обумовленої станом здоров'я, за шкалою респіраторного опитувальника лікарні святого Георгія (РОЛСГ). Через 24 тижні (Дослідження 1 та 2) спостерігалось статистично значуще покращення середнього сумарного бала за РОЛСГ в групі прийому препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з групою прийому тіотропію в дозі 5 мкг та в групі прийому олодатеролу в дозі 5 мкг (таблиця 3); покращення спостерігалось за всіма показниками РОЛСГ. У більшій кількості пацієнтів, які приймали препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ, спостерігалось клінічно значуще покращення сумарного бала за РОЛСГ (МКВВ (мінімальна клінічно важлива відмінність), визначене як зниження мінімум на 4 пункти від вихідного рівня порівняно з пацієнтами, які приймали тіотропій в дозі 5 мкг (57,5 % порівняно з 48,7 %, $p = 0,0001$) та олодатерол в дозі 5 мкг (57,5 % порівняно з 44,8 %, $p < 0,0001$).

Таблиця 3

Сумарний бал за РОЛСГ через 24 тижні лікування (дослідження 1 і 2)

		n	Лікування Середнє значення (зміна від вихідного рівня)	Різниця відносно препарату Спіолто Респімаг
				Середнє (p-значення)
Сумарний бал	Вихідний рівень		43,5	
	СПІОЛТО РЕСПІМАГ	979	36,7 (-6,8)	
	Тіотропій 5 мкг	954	37,9 (-5,6)	-1,23 (p = 0,025)
	Олодатерол 5 мкг	954	38,4 (-5,1)	-1,69 (p = 0,002)

n – кількість пацієнтів.

У двох додаткових 12-тижневих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях (дослідження 7 та 8) сумарний бал за РОЛСГ через 12 тижнів також був включений як первинна кінцева точка для оцінки якості життя, обумовленої станом здоров'я.

У 12-тижневих дослідженнях препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ продемонстрував покращення порівняно з плацебо на 12-му тижні за середнім загальним показником РОЛСГ (первинна кінцева точка) -4,9 (95 % ДІ: -6,9, -2,9; $p < 0,0001$) і -4,6 (95 % ДІ: -6,5, -2,6; $p < 0,0001$). У об'єднаному підтримуючому аналізі 12-тижневих досліджень частка пацієнтів із клінічно значущим зниженням загального бала за РОЛСГ (визначеним як зниження щонайменше на 4 одиниці від вихідного рівня) на 12-му тижні була більшою у групі препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ (52 % [206/393]) порівняно з групою тіотропію 5 мкг (41 % [159/384]; співвідношення шансів: 1,56 (95 % ДІ: 1,17, 2,07), $p = 0,0022$) і плацебо (32 % [118/370]; співвідношення шансів: 2,35 (95 % ДІ: 1,75, 3,16), $p < 0,0001$).

Ємність вдиху, ступінь утруднення дихання та фізична витривалість

Вплив препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ на ємність вдиху, ступінь утруднення дихання та максимальну обмежену симптомами фізичну витривалість досліджувався під час трьох рандомізованих подвійно сліпих досліджень у пацієнтів з ХОЗЛ:

- два повторних 6-тижневих перехресних дослідження, у яких порівнювали препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ з тіотропієм 5 мкг, олодатеролом 5 мкг і плацебо під час постійної циклічної роботи (450 пацієнтів отримували препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ) [дослідження 4 і 5];
- одне 12-тижневе паралельне групове дослідження, у якому порівнювали препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ з плацебо під час фізичних навантажень на велосипеді (139 пацієнтів отримували препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ) і постійної швидкісної ходьби (підгрупа пацієнтів) [дослідження 6].

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ значно покращив ємність вдиху в стані спокою через дві години після прийому дози порівняно з тіотропієм в дозі 5 мкг (0,114 л, $p < 0,0001$; дослідження 4, 0,088 л, $p = 0,0005$; дослідження 5), олодатеролом в дозі 5 мкг (0,119 л, $p < 0,0001$; дослідження 4, 0,080 л, $p = 0,0015$; дослідження 5) та плацебо (0,244 л, $p < 0,0001$; дослідження 4, 0,265 л, $p < 0,0001$; дослідження 5) через 6 тижнів.

Під час досліджень 4 та 5 препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ значно покращив час витривалості при фізичних навантаженнях на велосипеді порівняно з плацебо через 6 тижнів (дослідження 4: середній геометричний показник часу витривалості – 454 секунди при застосуванні препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з 375 секундами при застосуванні плацебо (покращення на 20,9 %, $p < 0,0001$); дослідження 5: середній геометричний показник часу витривалості – 466 секунд при застосуванні препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з 411 секундами при застосуванні плацебо (покращення на 13,4 %, $p < 0,0001$).

Під час дослідження 6 препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ значно покращив час витривалості при фізичних навантаженнях на велосипеді порівняно з плацебо через 12 тижнів (середній геометричний показник часу витривалості – 528 секунд при застосуванні препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ порівняно з 464 секундами при застосуванні плацебо (покращення на 13,8 %, $p = 0,021$).

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання подавати результати досліджень застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ у всіх підгрупах дітей з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) згідно з рішенням щодо звільнення від обов'язку подавати дослідження (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Загальний вступ

При застосуванні тіотропію та олодатеролу в комбінації у формі для інгаляцій фармакокінетичні параметри обох компонентів були аналогічні тим, що спостерігались під час прийому кожного активного компонента окремо.

Тіотропій та олодатерол демонструють лінійну фармакокінетику в терапевтичному діапазоні. Після повторних інгаляцій препарату 1 раз на добу рівноважний стан тіотропію досягається на

7-ий день. Рівноважний стан олодатеролу досягається через 8 днів при інгаляціях 1 раз на добу, а ступінь впливу збільшувався в порівнянні із застосуванням разової дози в 1,8 раза.

Загальна характеристика діючої речовини після введення лікарського засобу

Абсорбція

Тіотропій. При інгаляції здоровими добровольцями молодого віку дані щодо виведення з сечею демонструють, що приблизно 33 % дози інгаляції через інгалятор РЕСПІМАТ потрапляє в системний кровообіг. Пероральні розчини тіотропію броміду характеризуються абсолютною біодоступністю в межах 2–3 %. Концентрація тіотропію в плазмі крові досягає максимального рівня через 5–7 хвилин після інгаляції через інгалятор РЕСПІМАТ.

Олодатерол. У здорових добровольців після інгаляції препарату абсолютна біодоступність олодатеролу складала близько 30 %, тоді як абсолютна біодоступність олодатеролу після застосування препарату всередину у вигляді розчину була нижче 1 %. Концентрація олодатеролу в плазмі крові досягає максимального рівня зазвичай впродовж 10–20 хвилин після інгаляції через інгалятор РЕСПІМАТ.

Розподіл

Тіотропій на 72 % зв'язується з білками плазми та характеризується об'ємом розподілу 32 л/кг. Дослідження на щурах продемонстрували, що тіотропій не проникає через гематоенцефалічний бар'єр в значній мірі.

Олодатерол приблизно на 60 % зв'язується з білками плазми та характеризується об'ємом розподілу 1110 л. Олодатерол є субстратом для Р-гр, переносників накопичення OAT1, OAT3 та OCT1. Олодатерол не є субстратом для таких переносників накопичення: BCRP, MRP, OATP2, OATP8, OATP-B, OCT2 та OCT3.

Біотрансформація

Тіотропій. Ступінь біотрансформації малий. Це підтверджується виведенням з сечею 74 % препарату в незмінену стані після внутрішньовенної дози. Тіотропій як складний ефір неферментативно розпадається до спирту та кислоти (N-метилскопін, дитієнілгліколева кислота відповідно), які не зв'язуються з мускариновими рецепторами. Далі за дослідженнями *in vitro* на мікросомах печінки та гепатоцитах людини тіотропій (< 20 % дози після внутрішньовенного введення) метаболізується шляхом залежного від цитохрому Р450 (СYP) 2D6 та 3A4 окиснення та подальшої глутатіонової кон'югації до різних метаболітів фази II.

Олодатерол значною мірою метаболізується шляхом безпосередньої глюкуронізації і О-деметильовання метоксильованої частини молекули з подальшою кон'югацією. З шести ідентифікованих метаболітів з β_2 -рецепторами зв'язується тільки одна некон'югована деметильована похідна. Проте цей метаболіт не виявляється в плазмі після тривалого інгаляційного застосування препарату в рекомендованій терапевтичній дозі або в дозах, що перевищували терапевтичну в 4 рази. В О-деметильованні олодатеролу беруть участь цитохрому Р450 ізоензими СYP2C9 і СYP2C8 та (у незначній мірі) СYP3A4, тоді як в утворенні глюкуронідів олодатеролу беруть участь ізоформи уридиндифосфатглікозил трансферази, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 і 1A9.

Виведення

Тіотропій. Загальний кліренс тіотропію у здорових добровольців становить 880 мл/хв. При

внутрішньовенному введенні тіотропій здебільшого виводиться в незміненому вигляді з сечею (74 %). Після інгаляції у пацієнтів з ХОЗЛ в рівноважному стані виділення з сечею становить 18,6 % дози, залишок не абсорбується кишечником і виводиться з калом. Нирковий кліренс тіотропію перевищує швидкість клубочкової фільтрації, що вказує на активне виділення в сечу. Ефективний період напіввиведення тіотропію після інгаляції у пацієнтів з ХОЗЛ коливається від 27 до 45 годин.

Олодатерол. Загальний кліренс олодатеролу у здорових добровольців становить 872 мл/хв, а нирковий кліренс – 173 мл/хв. Після внутрішньовенного введення [¹⁴C]-міченого олодатеролу 38 % радіоактивної дози було відновлено в сечі та 53 % у калі. Кількість незміненого олодатеролу, відновленого в сечі після внутрішньовенного введення, становила 19 %. Після перорального введення тільки 9 % радіоактивної дози (0,7 % незміненого олодатеролу) було відновлено в сечі, тоді як основна частина була відновлена у калі (84 %). Більше 90 % дози препарату виводилося після внутрішньовенного введення впродовж 6 днів і після прийому всередину – впродовж 5 днів. Після інгаляційного застосування препарату екскреція незміненого олодатеролу з сечею упродовж інтервалу дозування у рівноважному стані складала у здорових добровольців 5–7 % дози. Концентрації олодатеролу в плазмі крові після інгаляції знижуються багатофазно; термінальний період напіввиведення становить приблизно 45 годин.

Особливі популяції

Тіотропій. Як очікується для всіх препаратів, що виводяться здебільшого нирками, літній вік пацієнта асоціювався зі зниженням ниркового кліренсу тіотропію з 347 мл/хв у пацієнтів з ХОЗЛ віком < 65 років до 275 мл/хв у пацієнтів з ХОЗЛ віком ≥ 65 років. Цей фактор не призводив до відповідного збільшення значення $AUC_{0-6,ss}$ або $C_{max,ss}$.

Олодатерол. Фармакокінетичний метааналіз з використанням даних, отриманих під час 2 контрольованих клінічних випробувань за участю 405 пацієнтів з ХОЗЛ та 296 пацієнтів з астмою, показав, що корекція дози залежно від віку, статі та маси тіла пацієнта не потрібна з огляду на системний вплив олодатеролу.

Раса

Олодатерол. Порівняння фармакокінетичних даних, отриманих в клінічних дослідженнях, виявило тенденцію до більш високої системної дії олодатеролу у пацієнтів японської національності та інших представників монголоїдної раси в порівнянні з пацієнтами європеоїдної раси.

У клінічних дослідженнях олодатеролу, що застосовувався в дозах, які перевищували рекомендовану терапевтичну дозу в 2 рази, протягом більше одного року, у пацієнтів європеоїдної і монголоїдної раси жодних застережень відносно безпеки встановлено не було.

Ниркова недостатність

Тіотропій. Після інгаляцій тіотропію один раз на добу до отримання стану рівноваги у пацієнтів з ХОЗЛ з легким порушенням функції нирок (CL_{CR} 50–80 мл/хв) спостерігалось незначне збільшення $AUC_{0-6,ss}$ (збільшення від 1,8 до 30 %) та подібний показник $C_{max,ss}$ порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок ($CL_{CR} > 80$ мл/хв). У пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок ($CL_{CR} < 50$ мл/хв) внутрішньовенне введення тіотропію призвело до подвоєння плазматичних концентрацій (зростання AUC_{0-4h} на 82 % та значення C_{max} на 52 %) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, що підтверджувалося

результатами спостережень після інгаляцій сухого порошку.

Олодатерол. Клінічно релевантного збільшення системного впливу у пацієнтів з порушенням функції нирок не спостерігалось.

Печінкова недостатність

Тіотропій. Печінкова недостатність не має суттєвого впливу на фармакокінетику тіотропію. Тіотропій виводиться переважно нирками (74 % у здорових молодих добровольців) та шляхом простого неферментативного розщеплення ефіру на фармакологічно неактивні продукти.

Олодатерол. Різниці у виведенні олодатеролу (та у зв'язуванні білків) між пацієнтами з легким/помірним порушенням функції печінки та здоровими добровольцями не підтверджено. Досліджень за участю пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки не було.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ показаний як підтримуюча бронходилатуюча терапія для полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів препарату (див. розділ «Склад»).

Підвищена чутливість до атропіну або його похідних, наприклад до іпратропію або окситропію, в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Незважаючи на те, що спеціальні дослідження взаємодії *in vivo* препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ з іншими лікарськими засобами не проводилися, СПІОЛТО РЕСПІМАТ застосовували сумісно з іншими препаратами, що застосовуються в лікуванні ХОЗЛ, включаючи симпатоміметичні бронходилататори короткої дії та інгаляційні кортикостероїди, без клінічних ознак взаємодії між лікарськими засобами.

Антихолінергічні засоби

Одночасне застосування тіотропію броміду, одного із компонентів препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ, з іншими антихолінергічними засобами не досліджувалось і тому не рекомендується.

Адренергічні препарати

Одночасне застосування інших адренергічних препаратів (самостійно або як частина

комбінованої терапії) може посилювати небажані ефекти препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

Ксантинові похідні, стероїди, сечогінні засоби

Одночасне застосування ксантинових похідних, стероїдів або сечогінних засобів (що не належать до групи калійзберігаючих) може посилювати гіпокаліємічний ефект адrenomіметиків (див. розділ «Особливості застосування»).

Бета-блокатори

Бета-адреноблокатори можуть послабляти ефект олодатеролу або протидіяти йому. В цьому випадку перевага віддається застосуванню кардіоселективних бета-блокаторів, хоча і вони повинні застосовуватися з обережністю.

Інгібітори MAO, трициклічні антидепресанти та лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT

Інгібітори моноаміноксидази, трициклічні антидепресанти або інші лікарські засоби, що можуть подовжувати інтервал QT, можуть посилювати вплив препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ на серцево-судинну систему.

Фармакокінетична взаємодія

В ході досліджень взаємодії при одночасному застосуванні флуконазолу як стандартного інгібітору CYP2C9 відповідного впливу на системну дію олодатеролу не спостерігалось.

Одночасне застосування кетоконазолу як потужного Р-рр та інгібітору CYP3A4 призводило до збільшення системної дії олодатеролу приблизно на 70 %. Корекція дози препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ не потрібна.

Дослідження *in vitro* показали, що олодатерол не інгібує ензими CYP або транспортери препаратів у концентраціях в плазмі крові, що досягаються у клінічній практиці.

Особливості застосування.

Астма

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ не слід застосовувати хворим на астму. Ефективність та безпека застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ при астмі не досліджувались.

Гострий бронхоспазм

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ не призначений для лікування гострих епізодів бронхоспазму, тобто як засіб швидкої допомоги.

Парадоксальний бронхоспазм

Застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ, як і інших інгаляційних лікарських засобів, може призвести до парадоксального бронхоспазму, що іноді може становити загрозу життю. У разі розвитку парадоксального бронхоспазму слід негайно припинити застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ і призначити альтернативну терапію.

Антихолінергічна дія, пов'язана з тіотропієм

Закритокутова глаукома, гіперплазія передміхурової залози або обструкція шийки сечового міхура

Зважаючи на антихолінергічну активність тіотропію, препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з закритокутовою глаукомою, гіперплазією передміхурової залози або обструкцією шийки сечового міхура.

Симптоми з боку органів зору

Пацієнтів необхідно проінструктувати щодо неприпустимості потрапляння аерозолі в очі, оскільки це може призвести до преципітації або погіршення закритокутової глаукоми, болю або дискомфорту в очах, тимчасової нечіткості зору, появи ореолу або кольорових плям перед очима в комбінації з почервонінням ока у вигляді гіперемії кон'юнктиви або набряку рогівки. При появі зазначених симптомів у будь-якій комбінації слід одразу ж припинити застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ та негайно звернутися за медичною допомогою.

Зубний карієс

Сухість слизової оболонки ротової порожнини, що спостерігається при лікуванні антихолінергічними засобами, може у довгостроковій перспективі бути пов'язана із зубним карієсом.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Оскільки підвищення концентрації тіотропію в плазмі крові спостерігається у пацієнтів з помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну $\leq$ 50 мл/хв), препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ можна застосовувати лише у разі, коли очікувана користь переважає потенційний ризик. Дані про довготривале застосування препарату пацієнтами з тяжким порушенням функції нирок відсутні (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Серцево-судинні ефекти

Досвід застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ пацієнтами з інфарктом міокарда в анамнезі протягом попереднього року, нестабільною або небезпечною для життя серцевою аритмією, що госпіталізовані з приводу серцевої недостатності протягом попереднього року або з діагнозом пароксизмальної тахікардії (> 100 ударів на хвилину), обмежений, оскільки ці пацієнти не допускались до клінічних випробувань. Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ слід застосовувати з обережністю таким пацієнтам.

Олодатерол, як і інші β_2 -адреноміметики, може мати клінічно значущий вплив на серцево-судинну систему у деяких пацієнтів (почастішання пульсу, підвищення артеріального тиску (АТ) і/або поява відповідних симптомів). У разі виникнення таких ефектів можливе припинення лікування. Крім того, повідомлялося, що β_2 -адреноміметики призводили до таких змін ЕКГ, як сплюснення зубця Т і зниження сегмента ST, хоча клінічне значення цих змін невідоме.

β_2 -адреноміметики тривалої дії слід застосовувати з обережністю пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, особливо ішемічною хворобою серця, тяжкою серцевою недостатністю, порушенням ритму серця, гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією, артеріальною гіпертензією і аневризмою, пацієнтам із судомними розладами або тиреотоксикозом, пацієнтам із встановленим або підозрюваним подовженням інтервалу QT

(наприклад QT > 0,44 сек) та пацієнтам з незвичайними реакціями на симпатоміметичні аміни.

Гіпокаліємія

β-адренергічні агоністи у деяких пацієнтів можуть викликати значну гіпокаліємію, що створює передумови для виникнення небажаних впливів на серцево-судинну систему. Зниження рівня калію в сироватці зазвичай короткочасне і не потребує корекції. У пацієнтів з тяжким ХОЗЛ гіпокаліємія може посилюватися гіпоксією і супутнім лікуванням (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), що може підвищувати ризик розвитку аритмій.

Гіперглікемія

Інгаляційне застосування високих доз β₂-адреноміметиків може призвести до збільшення рівня глюкози в плазмі крові.

Анестезія

Слід дотримуватись обережності у разі планової операції із застосуванням галогенованих вуглеводневих анестетиків через підвищену можливість несприятливих серцевих наслідків при використанні бронходилататорів на основі β-агоністів.

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ не слід застосовувати в комбінації з яким-небудь іншим лікарським засобом, що містить β₂-адреноміметики тривалої дії.

Пацієнтів, що часто застосовують інгаляційні β₂-адреноміметики короткої дії (наприклад 4 рази на добу), необхідно проінформувати про те, що ці препарати використовуються тільки для полегшення гострих респіраторних симптомів бронхоспазму.

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ слід застосовувати не частіше ніж один раз на добу.

Підвищена чутливість

Після застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ можливий розвиток реакцій гіперчутливості негайного типу (як і при використанні будь-яких лікарських засобів).

Допоміжні речовини

Бензалконію хлорид може викликати свистяче дихання та утруднення дихання. Пацієнти з астмою схильні до підвищеного ризику цих побічних явищ. Лікарський засіб містить 0,0011 мг бензалконію хлориду на кожне введення. Введена доза – це доза, доступна пацієнту після її проходження через мундштук.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі «Склад».

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Тіотропій

Дані щодо застосування тіотропію вагітними жінками обмежені. Дослідження на тваринах не

виявили прямого чи непрямого негативного впливу з точки зору репродуктивної токсичності при застосуванні препарату у клінічно значущих дозах.

Олодатерол

Клінічних даних про застосування олодатеролу під час вагітності немає. Дані доклінічних досліджень олодатеролу свідчать про ефекти, типові для β_2 -адреноміметиків при багаторазовому застосуванні терапевтичних доз.

Як запобіжний захід рекомендується уникати застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ під час вагітності.

Як і інші β_2 -адреноміметики, олодатерол, складова препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ, може пригнічувати скорочувальну здатність матки внаслідок релаксуючої дії.

Період годування груддю

Клінічних даних про вплив тіотропію та/або олодатеролу під час годування груддю немає.

Під час досліджень на тваринах як тіотропій, так і олодатерол, речовини та/або їхні метаболіти, були виявлені в молоці щурів у період лактації, але невідомо, чи тіотропій та/або олодатерол проникають у грудне молоко людини.

Рішення щодо продовження/припинення годування груддю або щодо продовження/припинення терапії препаратом СПІОЛТО РЕСПІМАТ слід приймати, беручи до уваги переваги годування груддю для дитини та переваги терапії препаратом для матері.

Фертильність

Клінічні дані про вплив тіотропію та олодатеролу або комбінації цих компонентів на фертильність відсутні. Результати доклінічних досліджень, що проводилися для кожного компонента (тіотропію та олодатеролу) окремо, свідчать про відсутність негативного впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо здатності впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводилось.

Однак пацієнтів слід попередити про випадки запаморочення та затуманення зору під час застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

Тому слід бути обережними при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами. Якщо у пацієнтів виникають такі симптоми, їм слід уникати потенційно небезпечних видів діяльності, таких як керування транспортними засобами або робота з механізмами.

-

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Лікарський засіб призначений тільки для інгаляційного застосування. Картридж можна використовувати тільки з інгаляційним пристроєм РЕСПІМАТ.

Два вдихи за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ містять одну дозу.

Дорослі

Рекомендована доза становить 5 мкг тіотропію та 5 мкг олодатеролу у вигляді двох вдихів за допомогою інгалятора РЕСПІМАТ один раз на добу в один і той же час доби.

Не слід перевищувати рекомендовану дозу.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку можуть застосовувати препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ у рекомендованій дозі.

Порушення функції печінки та порушення функції нирок

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ містить тіотропій, який виводиться переважно нирками, та олодатерол, який метаболізується переважно у печінці.

Порушення функції печінки

Пацієнти з порушенням функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості можуть застосовувати препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ у рекомендованій дозі.

Немає даних щодо застосування олодатеролу пацієнтами з тяжким порушенням функції печінки.

Порушення функції нирок

Пацієнти з порушенням функції нирок можуть застосовувати препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ у рекомендованій дозі.

Щодо застосування препарату пацієнтам з порушенням функції нирок від помірного до тяжкого ступеня (кліренс креатиніну $\leq$ 50 мл/хв) див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості».

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ містить олодатерол. Досвід застосування олодатеролу пацієнтами з тяжким порушенням функції нирок обмежений.

Діти

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ не застосовують дітям (віком до 18 років).

Спосіб застосування

Цей лікарський засіб призначений тільки для інгаляційного застосування. РЕСПІМАТ - це інгалятор, який генерує спрей для інгаляції. Він призначений для використання одним пацієнтом для введення доз з одного картриджа.

Пацієнти повинні прочитати інструкцію щодо використання інгалятора РЕСПІМАТ перед початком застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

-

Для забезпечення належного застосування лікарського засобу лікар або інший спеціаліст охорони здоров'я повинен продемонструвати пацієнту, як застосовувати інгалятор.

Інструкція для пацієнта щодо застосування інгалятора РЕСПІМАТ

Вам необхідно застосовувати препарат за допомогою інгалятора лише ОДИН РАЗ НА ДОБУ. Кожного разу при застосуванні робіть ДВА ВДИХИ.



- Якщо препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ не використовувався більше ніж 7 днів, перед застосуванням слід направити інгалятор вниз і натиснути 1 раз на кнопку для вивільнення дози.
- Якщо препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ не використовувався більше ніж 21 день, повторіть кроки 4-6 «Підготовка до першого використання», доки не з'явиться хмарка аерозолі. Потім повторіть кроки 4-6 ще три рази.

Як доглядати за інгалятором для препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ

- Чистити мундштук, у тому числі металеву частину всередині мундштука, необхідно лише вологою серветкою із тканини або тканиною щонайменше один раз на тиждень.
- Будь-яка мінімальна зміна кольору мундштука не впливає на функціонування Вашого інгалятора для препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

-

Коли слід придбати новий препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ



- Інгалятор РЕСПІМАТ із препаратом СПІОЛТО РЕСПІМАТ містить кількість препарату, розраховану на 60 вдихів (30 доз), при застосуванні згідно з показаннями (два вдихи один раз на добу).
- Індикатор дози показує приблизну кількість залишку препарату.
- Коли індикатор доходить до червоної зони шкали, це означає, що розчину залишилось приблизно на 7 днів (14 вдихів). Саме тоді необхідно придбати новий препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

- Як тільки індикатор дози досягнув кінця червоної шкали, Ваш інгалятор з препаратом СПІОЛТО РЕСПІМАТ буде автоматично заблокований – більше немає доз для вивільнення. З цього моменту повернути прозору основу буде неможливо.
- Не пізніше ніж через три місяці після першого використання препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ необхідно викинути, навіть якщо не весь розчин було використано.

Підготовка до першого застосування

1. Видаліть прозору основу • Ковпачок повинен бути закритим. • Натисніть на запобіжник і в той же час іншою рукою витягніть прозору основу.	
2. Вставте картридж • Вставте вузький кінець картриджа в інгалятор. • Поставте картридж на тверду поверхню та ретельно натисніть, поки він не стане на місце (до характерного клацання).	
3. Вставте прозору основу • Вставте прозору основу назад на місце до характерного клацання.	
4. Поверніть • Ковпачок повинен бути закритим. • Поверніть прозору основу у напрямку стрілок, вказаних на етикетці, до клацання (половина оберту).	
5. Відкрийте • Відкрийте ковпачок повністю.	

6. Натисніть · Направте інгалятор донизу. · Натисніть кнопку для вивільнення дози. · Закрийте ковпачок. · Повторіть кроки 4-6, доки не з'явиться хмарка аерозолю. · Після появи хмарки аерозолю повторіть ще три рази кроки 4-6. Тепер Ваш інгалятор готовий для застосування. Ці кроки не впливають на кількість наявних доз. Після підготовки Ваш інгалятор розрахований на 60 вдихів (30 доз).	
---	---

Щоденне застосування

Поверніть · Ковпачок повинен бути закритим. · ПОВЕРНІТЬ прозору основу у напрямку стрілок, вказаних на етикетці, до клацання (половина оберту).	
Відкрийте · Відкрийте ковпачок повністю.	
Натисніть · Зробіть повний повільний видих. · Охопіть щільно губами мундштук, не закриваючи вентиляційного отвору. · Під час виконання повільного глибокого вдиху через рот НАТИСНІТЬ кнопку вивільнення дози та продовжуйте повільно вдихати, поки це буде комфортно. · Затримайте дихання на 10 секунд або настільки, наскільки це буде комфортно. · Повторіть кроки ПОВЕРНІТЬ, ВІДКРИЙТЕ, НАТИСНІТЬ, щоб отримати загалом 2 інгаляції. · Закрийте ковпачок до наступного використання інгалятора.	

Діти.

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ не застосовувати дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Досвід передозування препаратом СПІОЛТО РЕСПІМАТ є обмеженим. Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ досліджувався в дозі до 5 мкг / 10 мкг (тіотропій/олодатерол) у пацієнтів з ХОЗЛ та в дозі до 10 мкг / 40 мкг (тіотропій/олодатерол) у здорових суб'єктів; клінічно значущі ефекти не виявлені. Передозування може призвести до виражених антимускаринових ефектів тіотропію та/або виражених ефектів олодатеролу як β_2 -адреноміметика.

Симптоми

Передозування тіотропієм з антихолінергічним ефектом

Високі дози тіотропію можуть викликати антихолінергічні ознаки та симптоми.

Однак не спостерігалось системних антихолінергічних побічних ефектів у здорових добровольців після разової інгаляції дози до 340 мкг тіотропію броміду. Крім того, ніяких суттєвих побічних ефектів, окрім сухості слизових оболонок ротової порожнини/горла та носової порожнини, не спостерігалось після 14 днів застосування при дозуванні до 40 мкг тіотропію, розчину для інгаляцій, у здорових добровольців, за винятком явного зменшення виділення слини після 7 днів застосування.

Передозування олодатеролом, β_2 -адреноміметиком

Передозування олодатеролом може призвести до виражених ефектів, типових для β_2 -адреноміметиків, наприклад до ішемії міокарда, артеріальної гіпертензії або гіпотензії, тахікардії, аритмії, відчуття серцебиття, запаморочення, нервозності, безсоння, занепокоєння, головного болю, тремору, сухості у роті, м'язових спазмів, нудоти, втоми, погіршення самопочуття, гіпокаліємії, гіперглікемії та метаболічного ацидозу.

Лікування передозування

Слід припинити застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ. Показана підтримуюча і симптоматична терапія. У серйозних випадках потрібна госпіталізація. Можливе застосування кардіоселективних β_2 -блокаторів, але тільки при дотриманні особливої обережності, оскільки використання цих препаратів може викликати бронхоспазм.

Побічні реакції.

Стисла інформація про безпеку лікарського засобу

Багато із зазначених побічних реакцій можна віднести до антихолінергічних властивостей тіотропію броміду або до β_2 -адренергічних властивостей олодатеролу, компонентів препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

Зведена таблиця побічних реакцій

Частота розвитку зазначених нижче побічних реакцій, що спостерігалися в групі пацієнтів, які

приймали тіотропій в дозі 5 мкг/олодатерол в дозі 5 мкг (5646 пацієнтів), була розрахована на основі зведених даних приблизних показників, отриманих в результаті проведення 8 активних або плацебо-контрольованих клінічних випробувань у паралельних групах у пацієнтів з ХОЗЛ з періодами лікування від 4 до 52 тижнів.

В таблиці зазначено побічні реакції, що спостерігались під час проведення всіх клінічних досліджень препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ, також включені всі побічні реакції, про які повідомлялося раніше при лікуванні кожним з компонентів препарату окремо.

Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$), невідомо (не можна визначити за наявними даними).

Системно-органный клас	Побічна реакція	Частота розвитку	
Інфекції та інвазії	Назофарингіт	невідомо	
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Зневоднення	невідомо	
Порушення з боку нервової системи	Запаморочення	нечасто	
	Безсоння	рідко	
	Головний біль	нечасто	
Порушення з боку органів зору	Затуманення зору	рідко	
	Глаукома	невідомо	
	Підвищення внутрішньоочного тиску	невідомо	
Порушення з боку серця	Фібриляція передсердь	рідко	
	Тахікардія	нечасто	
	Відчуття серцебиття	рідко	
	Суправентрикулярна тахікардія	рідко	
Порушення з боку судинної системи	Артеріальна гіпертензія	рідко	
Порушення з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	Кашель	нечасто	
	Дисфонія	нечасто	
	Ларингіт	рідко	
	Фарингіт	рідко	
	Носові кровотечі	рідко	
	Бронхоспазм	рідко	
Порушення з боку травного тракту	Синусит	невідомо	
	Сухість у роті	нечасто	
	Запор	рідко	
	Орофарингеальний кандидоз	рідко	
	Гінгівіт	рідко	
	Нудота	рідко	
	Непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника	невідомо	
	Дисфагія	невідомо	
	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	невідомо	
	Глосит	невідомо	
	Стоматит	рідко	
	Зубний карієс	невідомо	

Системно-органний клас	Побічна реакція	Частота розвитку	
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин, порушення з боку імунної системи	Підвищена чутливість	рідко	
	Ангіоневротичний набряк	рідко	
	Кропив'янка	рідко	
	Свербіж	рідко	
	Анафілактична реакція	невідомо	
	Висипання	рідко	
	Інфекція шкіри та виразка шкіри	невідомо	
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Сухість шкіри	невідомо	
	Артралгія	рідко	
	Біль у попереку ¹	рідко	
Порушення з боку нирок та системи сечовиділення	Набряк суглобів	рідко	
	Затримка сечі	рідко	
	Інфекція сечовивідних шляхів	рідко	
	Розлади сечовипускання	рідко	
¹ Небажані явища, що спостерігалися на фоні застосування препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ, а не при застосуванні кожного компоненту окремо.			

Опис побічних реакцій

Препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ поєднує антихолінергічні та β_2 -адренергічні властивості завдяки своїм компонентам тіотропію та олодатеролу.

Окремі побічні реакції

Профіль антихолінергічних побічних реакцій

Під час тривалих 52-тижневих клінічних випробувань препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ найчастішою антихолінергічною побічною реакцією була сухість у роті, яка спостерігалась приблизно у 1,3 % пацієнтів, які приймали препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ, та у 1,7 % і 1 % в групі прийому тіотропію в дозі 5 мкг та групі прийому олодатеролу в дозі 5 мкг відповідно. Сухість у роті призвела до припинення застосування препарату у 2 з 4968 пацієнтів (0,04 %), що застосовували препарат СПІОЛТО РЕСПІМАТ.

Серйозні побічні реакції антихолінергічного характеру включають глаукому, запор, непрохідність кишечника, що включає паралітичну непрохідність кишечника та затримку сечі.

Профіль β -адренергічних побічних реакцій

Олодатерол, один з компонентів препарату СПІОЛТО РЕСПІМАТ, належить до терапевтичного класу β_2 -адреноміметиків тривалої дії. Тому слід брати до уваги можливість виникнення не зазначених вище небажаних ефектів, характерних для усього класу β_2 -адреноміметиків, таких як аритмія, ішемія міокарда, стенокардія, артеріальна гіпотензія, тремор, нервозність, м'язові спазми, втома, нездужання, гіпокаліємія, гіперглікемія та метаболічний ацидоз.

Інші категорії пацієнтів.

Посилення антихолінергічного впливу може розвиватися зі збільшенням віку.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представником слід повідомити про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>».

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності після першого застосування – 3 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати! Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка.

По 4 мл у картриджі (60 інгаляцій); по 1 картриджу в комплекті з 1 інгалятором РЕСПІМАТ у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ./

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Бінгер Штрассе 173, 55216 Інгельхайм на Рейні, Німеччина/

Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany.