

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению лекарственного препарата  
**Спиолто® Респимат®**

**Регистрационный номер:** ЛП-003164

**Торговое название:** СПИОЛТО РЕСПИМАТ

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** олодатерол + тиотропия бромид

**Лекарственная форма:** раствор для ингаляций дозированных

**Состав:**

Одна ингаляционная доза содержит:

Активное вещество: олодатерол – 0,0025 мг (соответственно олодатерола гидрохлорид 0,002736 мг) и тиотропий 0,0025 мг (соответственно тиотропия бромида моногидрат 0,003124 мг)

Вспомогательные вещества: бензалкония хлорида раствор 0,002200 мг (соответственно бензалкония хлорида 0,001100 мг), динатрия эдетат 0,001100 мг, хлористоводородная кислота 1М до pH 2,9, вода очищенная до 11,05 мг.

**Описание:** Прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** Бронхолитическое средство комбинированное ( $\beta_2$ -адреномиметик длительного действия + м-холиноблокатор)

**Код АТХ:** R03AL06

**Фармакологические свойства**

Олодатерол –  $\beta_2$ -адреномиметик длительного действия и тиотропия бромид – м-холиноблокатор обеспечивают взаимодополняющую бронходилатацию, в результате различного механизма действия активных веществ и различной локализации целевых рецепторов в легких.

Олодатерол обладает высоким сродством и селективностью к  $\beta_2$ -адренорецепторам. Активация  $\beta_2$ -адренорецепторов в дыхательных путях приводит к стимуляции внутриклеточной аденилатциклазы, которая участвует в синтезе циклического 3,5-аденозинмонофосфата (цАМФ).

Повышение уровня цАМФ вызывает бронходилатацию, расслабляя гладкомышечные клетки дыхательных путей. Олодатерол является селективным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов длительного действия с быстрым началом действия и длительным (не менее 24 ч) сохранением эффекта.  $\beta_2$ -адренорецепторы присутствуют не только в гладкомышечных клетках, но и во многих других клетках, в том числе в эпителиальных и эндотелиальных клетках легких и сердца. Точная

функция бета<sub>2</sub>-рецепторов в сердце до конца не изучена, но их присутствие указывает на возможность влияния на сердце даже высокоселективных бета<sub>2</sub>-адренергических агонистов.

Тиотропия бромид – антагонист мускариновых рецепторов длительного действия, в клинической практике часто называемый м-холиноблокирующим средством. Препарат обладает одинаковым сродством к M<sub>1</sub> - M<sub>5</sub> подтипам мускариновых рецепторов. Результатом ингибирования M<sub>3</sub>-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий эффект зависит от дозы и сохраняется в течение не менее 24 часов. Значительная продолжительность действия связана, вероятно, с очень медленной диссоциацией препарата от M<sub>3</sub>-рецепторов; период полудиссоциации существенно более длительный, чем у ипратропия бромида. При ингаляционном способе введения тиотропия бромид, как N-четвертичное производное аммония, оказывает местный избирательный эффект (на бронхи), при этом в терапевтических дозах не вызывая системных м-холиноблокирующих побочных эффектов. Диссоциация от M<sub>2</sub>-рецепторов происходит быстрее, чем от M<sub>3</sub>-рецепторов, что свидетельствует о преобладании селективности в отношении M<sub>3</sub> подтипа рецепторов над M<sub>2</sub>-рецепторами. Высокое сродство к рецепторам и медленная диссоциация препарата из связи с рецепторами обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

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

В ходе клинических исследований установлено, что препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, применявшийся один раз в день, утром приводил к быстрому (в течение 5 минут после первой дозы) улучшению функции легких. Эффект препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ превосходил эффект тиотропия бромида в дозе 5 мкг и олодатерола в дозе 5 мкг, применявшихся в качестве монотерапии (объем форсированного выдоха за 1-ую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) увеличивался при приеме СПИОЛТО РЕСПИМАТ на 0,137 л; при приеме тиотропия бромида на 0,058 л; при приеме олодатерола - на 0,125 л).

При применении препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ по сравнению с применением тиотропия бромида и олодатерола в качестве монотерапии достигался более значительный бронходилатирующий эффект, а также увеличивалась пиковая объемная скорость выдоха в утренние и вечерние часы.

Применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ приводило к снижению риска обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ значительно улучшал ёмкость вдоха по сравнению с тиотропия бромидом, олодатеролом или плацебо, применявшимися в виде монотерапии.

СПИОЛТО РЕСПИМАТ по сравнению с плацебо значительно улучшал время переносимости физической нагрузки.

## **Фармакокинетика**

Фармакокинетика комбинированного препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ эквивалентна фармакокинетике отдельно применяемым олодатеролу и тиотропия бромиду.

Олодатеролу и тиотропия бромиду свойственна линейная фармакокинетика.

Устойчивое состояние фармакокинетики олодатерола достигалось через 8 дней при применении один раз в день, а степень воздействия увеличивалась по сравнению с применением однократной дозы в 1,8 раза. Устойчивое состояние фармакокинетики тиотропия бромида при применении один раз в день достигалось через 7 дней.

### *Всасывание*

Олодатерол быстро всасывается, после ингаляции препарата максимальная концентрация в плазме обычно достигается в течение 10-20 минут. У здоровых добровольцев после ингаляции препарата абсолютная биодоступность олодатерола составляла около 30 %, тогда как абсолютная биодоступность олодатерола после приема препарата внутрь в виде раствора была ниже 1 %. Таким образом, системное воздействие олодатерола после ингаляционного применения в основном реализуется путем всасывания в легких, а вклад проглатываемой части дозы в системное воздействие незначителен.

После ингаляции раствора тиотропия бромида в системный кровоток поступает около 33 % от величины ингаляционной дозы. Абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 2 – 3 %. Максимальная концентрация в плазме наблюдается через 5-7 минут после ингаляции.

### *Распределение*

Связывание олодатерола с белками плазмы составляет примерно 60 %, а объем распределения – 1110 л.

Связывание тиотропия бромида с белками плазмы составляет 72 %; объем распределения – 32 л/кг. Доклинические исследования показали, что тиотропия бромид не проникает через гематоэнцефалический барьер.

### *Биотрансформация*

Олодатерол в значительной степени метаболизируется путем непосредственной глюкуронизации и О-деметилирования с последующей конъюгацией. Из шести идентифицированных метаболитов с  $\beta_2$ -рецепторами связывается только одно неконъюгированное деметилированное производное (SOM 1522), однако, этот метаболит не обнаруживается в плазме после длительного ингаляционного применения препарата в рекомендуемой терапевтической дозе или в дозах, превышающих терапевтическую в 4 раза. В О-деметилировании олодатерола участвует цитохром P450 (изоферментов CYP2C9, CYP2C8 и в незначительной степени CYP3A4). В образовании глюкуронидов олодатерола участвуют изоформы уридиндифосфатгликозил трансферазы, UGT2B7, UGT1A1, 1A7 и 1A9.

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

В исследованиях *in vitro* показано, что некоторая часть препарата (< 20 % от дозы после внутривенного введения) метаболизируется путем окисления цитохромом P450 (CYP2D6 и 3A4) с последующей конъюгацией с глутатионом и образованием различных метаболитов.

#### *Выведение*

Общий клиренс олодатерола у здоровых добровольцев составляет 872 мл/мин, а почечный клиренс 173 мл/мин. Конечный период полувыведения после внутривенного применения олодатерола составляет 22 ч, тогда как конечный период полувыведения после ингаляционного применения - примерно 45 ч. Из этого следует, что в последнем случае выведение в большей степени зависит от всасывания.

Общая меченная изотопом доза олодатерола, выделявшаяся через почки (включая исходное соединение и все метаболиты) составляла после внутривенного введения 38 %, после приема внутрь 9 %. Общая меченная изотопом доза, выделявшаяся через почки неизменного олодатерола составляла, после внутривенного введения 19 %. Общая меченная изотопом доза, выделявшаяся через кишечник, составляла после внутривенного введения 53 % и 84 % после приема внутрь.

Более 90 % дозы препарата выводилось после внутривенного введения в течение 5 дней и после приема внутрь в течение 6 дней. После ингаляционного применения препарата экскреция неизменного олодатерола почками на протяжении интервала дозирования составляла у здоровых добровольцев в период устойчивого состояния фармакокинетики 5-7 % от величины дозы.

Тиотропия бромид после внутривенного введения в основном выводится почками в неизменном виде (74 %). Общий клиренс после внутривенного введения тиотропия бромид молодым здоровым добровольцам составляет 880 мл/мин. После ингаляции раствора у пациентов с ХОБЛ почечная экскреция составляет 18,6 % (0,93 мкг), оставшаяся неабсорбированная часть выводится через кишечник. Почечный клиренс тиотропия бромид превышает клиренс креатинина, что свидетельствует о его канальцевой секреции. Терминальный период полувыведения тиотропия бромид после ингаляции составляет от 27 до 45 ч.

#### *Фармакокинетика у пациентов пожилого возраста*

Клинические исследования показали: несмотря на влияние возраста, пола и массы тела на системное воздействие олодатерола коррекции дозы не требуется.

В пожилом возрасте отмечается снижение почечного клиренса тиотропия (347 мл/мин у пациентов с ХОБЛ в возрасте до 65 лет и 275 мл/мин у пациентов с ХОБЛ старше 65 лет). Однако это не приводило к увеличению значения  $AUC_{0-6,ss}$  и  $C_{max,ss}$ .

## *Раса*

Сравнение фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях олодатерола, выявило тенденцию к более высокому системному воздействию олодатерола у пациентов из Японии и других пациентов азиатской расы по сравнению с пациентами европеоидной расы. В клинических исследованиях олодатерола, применявшегося в дозах, которые превышали рекомендуемую терапевтическую дозу в два раза, у пациентов европеоидной и азиатской расы каких-либо опасений в отношении безопасности установлено не было.

## *Пациенты с нарушениями функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК)  $<30$  мл/мин) системное воздействие олодатерола увеличивалось в среднем в 1,4 раза. Такое повышение воздействия не вызывает опасений в отношении безопасности, учитывая опыт, полученный в ходе применения олодатерола в клинических исследованиях.

После ингаляционного применения тиотропия один раз в день в период устойчивого состояния фармакокинетики у пациентов с ХОБЛ и почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) отмечалось небольшое увеличение величин  $AUC_{0-6,ss}$  на 1,8-30 % и  $C_{max,ss}$  по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина  $>80$  мл/мин). У пациентов с ХОБЛ и почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина  $<50$  мл/мин) внутривенное применение тиотропия бромидом приводило к двукратному увеличению общего воздействия тиотропия бромидом (значение  $AUC_{0-4}$  увеличивалось на 82 %, а величина  $C_{max}$  увеличилась на 52 %) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Аналогичное повышение концентрации в плазме отмечалось и после ингаляции сухого порошка.

## *Пациенты с нарушениями функции печени*

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести системное воздействие олодатерола не изменялось. Системное воздействие олодатерола у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести не изучалось.

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

## **Показания**

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, принимаемый один раз в сутки, показан для длительной поддерживающей терапии пациентам с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хроническим бронхитом, эмфиземой легких, для уменьшения обструкции дыхательных путей и

сопутствующей одышки; уменьшения частоты обострений; улучшения переносимости физических нагрузок и качества жизни.

### **Противопоказания**

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к олодатеролу, тиотропию бромиду или к любому компоненту препарата.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ противопоказан пациентам, у которых ранее отмечалась гиперчувствительность к атропину или его производным, например ипратропию и окситропию.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не рекомендуется к применению у детей до 18 лет (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности).

### **С осторожностью**

У пациентов с остроугольной глаукомой, гиперплазией предстательной железы и обструкцией шейки мочевого пузыря.

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. коронарной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма, удлинением интервала QT, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией, артериальной гипертензией, тиреотоксикозом, судорогами. У пациентов, в анамнезе которых отмечались такие заболевания как: инфаркт миокарда или госпитализация по поводу сердечной недостаточности (в течение предшествующего года), жизнеугрожающая аритмия, пароксизмальная тахикардия с ЧСС > 100.

У пациентов с необычными реакциями на симпатомиметические амины.

### **Беременность и кормление грудью**

Клинических данных о влиянии олодатерола/тиотропия бромиды на беременность нет. В доклинических исследованиях при использовании высоких доз олодатерола, в несколько раз превышавших терапевтические дозы, установлены влияния типичные для  $\beta_2$ -адреномиметиков. Следует учитывать ингибирующее влияние олодатерола на сократительную способность матки. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не должен применяться у беременных женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода.

Клинических данных о применении олодатерола/тиотропия бромиды у женщин, кормящих грудью, нет. Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не должен применяться у кормящих грудью женщин, если только потенциальная польза для матери не превышает потенциальный риск для ребенка.

На период применения препарата необходимо прекратить кормление грудью ребенка.

## **Способ применения и дозы**

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

У пожилых пациентов можно использовать препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести можно использовать СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

Данных о применении олодатерола у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести не имеется.

У пациентов с нарушениями функции почек можно использовать препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ в рекомендуемой дозе.

Пациенты с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести, применяющие препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, должны находиться под тщательным наблюдением врача.

## **Побочное действие**

### Резюме профиля безопасности

Многие из перечисленных нежелательных реакций могут относиться к компонентам препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ: антихолинергическим свойствам тиотропия бромидом или к  $\beta_2$ -адренергическим свойствам олодатерола.

### Краткий обзор нежелательных реакций

Указанная ниже частота нежелательных реакций основана на общих показателях частоты развития реакций на лекарственный препарат (явлений, связанных с применением препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ), отмеченных в группе с применением 5 мкг тиотропия/ 5 мкг олодатерола (5646 пациентов), в объединенной выборке из 8 клинических исследований в параллельных группах у пациентов с ХОБЛ с активным или плацебо-контролем с длительностью лечения от 4 до 52 недель.

Нежелательные реакции, о которых сообщалось во всех клинических исследованиях с применением препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, приведены в таблице ниже.

Нежелательные реакции также включали реакции, зарегистрированные ранее для одного из отдельных компонентов препарата.

Частота нежелательных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ); неуточненной частоты\* (частота не может быть оценена по доступным данным).

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Частота возникновения</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
<i>Инфекционные и паразитарные заболевания</i>	частота неизвестна*	назофарингит
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	частота неизвестна*	дегидратация
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	нечасто	головокружение, головная боль
	редко	бессонница
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	редко	нечеткое зрение
	частота неизвестна*	повышение внутриглазного давления, глаукома
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	нечасто	тахикардия
	редко	фибриляция предсердий, ощущение сердцебиения, наджелудочковая тахикардия
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	редко	повышение артериального давления (гипертензия)
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	нечасто	кашель, дисфония
	редко	ларингит, фарингит, носовое кровотечение, бронхоспазм
	частота неизвестна*	синусит
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	нечасто	сухость во рту
	редко	запор, орофарингеальный кандидоз, гингивит, стоматит, тошнота
	частота неизвестна*	кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость, гастроэзофагеальный рефлюкс, дисфагия, глоссит

<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	частота неизвестна*	кожные инфекции и язвы на коже, сухость кожи
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	редко	гиперчувствительность (включая реакции немедленного типа), ангионевротический отек, крапивница, зуд, сыпь
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>	редко	артралгия, боль в спине**, припухлость в области суставов
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	редко	дизурия, задержка мочи, инфекция мочевыводящих путей

\* Данные нежелательные реакции не были выявлены в ходе клинических исследований препарата. С вероятностью 95 % частота этих нежелательных реакций не превышает категорию «нечасто».

\*\* Нежелательная реакция, относящаяся к препарату СПИОЛТО РЕСПИМАТ, а не к его компонентам.

Многие из перечисленных нежелательных реакций относятся к антихолинергическим свойствам тиотропия бромида или к  $\beta$ -адреномиметическим свойствам олодатерола.

#### Антихолинергические нежелательные реакции

В долгосрочных 52-недельных клинических исследованиях с применением препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ наиболее частой нежелательной реакцией была сухость во рту, которая наблюдалась у  $\approx 1,3$  % пациентов, получавших СПИОЛТО РЕСПИМАТ, и у  $\approx 1,7$  % и  $\approx 1$  % пациентов в группах, получавших 5 мкг тиотропия и 5 мкг олодатерола, соответственно. Сухость во рту привела к прекращению лечения у 2 из 4968 пациентов (0,04 %), получавших СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

К серьезным нежелательным реакциям, связанным с антихолинергическим действием, относятся глаукома, запор и кишечная непроходимость, включая паралитическую кишечную непроходимость и задержку мочи.

С возрастом может наблюдаться усиление антихолинергических реакций.

#### $\beta$ -адренергические нежелательные реакции

Олодатерол, один из компонентов препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, относится к терапевтической группе  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного действия. Поэтому следует принимать во внимание возможность возникновения нежелательных реакций, характерных для всего класса  $\beta$ -адреномиметиков, не указанных выше, например: аритмия, ишемия миокарда, стенокардия, гипотензия, тремор, нервозность, мышечные спазмы, усталость, недомогание, гипокалиемия, гипергликемия и метаболический ацидоз.

## **Передозировка**

### *Симптомы*

Передозировка олодатерола может привести к выраженным эффектам, типичным для  $\beta_2$ -адреномиметиков, например, к ишемии миокарда, повышению или снижению артериального давления, тахикардии, аритмиям, ощущению сердцебиения, головокружению, нервозности, бессоннице, беспокойству, головной боли, тремору, сухости во рту, спазму мышц, тошноте, усталости, недомоганию, гипокалиемии, гипергликемии и метаболическому ацидозу.

При применении высоких доз тиотропия бромиде возможны проявления м-холиноблокирующего действия. После 14-дневного ингаляционного применения тиотропия бромиде в дозах, достигавших 40 мкг, у здоровых лиц не наблюдалось значимых неблагоприятных явлений, кроме чувства сухости слизистых оболочек носа и ротоглотки, частота которых зависела от величины дозы (10 – 40 мкг в день). Исключение составляло отчетливое снижение саливации, начиная с 7 дня применения препарата.

### *Лечение*

Прием препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ должен быть прекращен. Показано поддерживающее и симптоматическое лечение. В тяжелых случаях необходима госпитализация. Может рекомендоваться применение бета1-адреноблокаторов, но только при соблюдении особой осторожности, так как использование этих препаратов может вызвать бронхоспазм.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Хотя специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось, тиотропия бромид применялся совместно с другими препаратами для лечения ХОБЛ, включая метилксантины, стероиды для приема внутрь и ингаляционного применения, при этом клинических признаков лекарственных взаимодействий не отмечалось.

Длительное совместное применение тиотропия бромиде с другими м-холиноблокирующими препаратами не изучалось. Поэтому долгосрочное совместное применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ с другими м-холиноблокирующими препаратами не рекомендуется.

Одновременное применение других адренергических препаратов может усиливать нежелательные эффекты препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

Одновременное применение ксантиновых производных, стероидов или диуретиков (не относящихся к группе калийсберегающих) может усиливать гипокалиемический эффект адреномиметиков.

$\beta$ -адреноблокаторы могут ослаблять эффект олодатерола или противодействовать этому эффекту. В этом случае предпочтительно применение бета1-адреноблокаторов, хотя и они должны применяться с осторожностью.

Ингибиторы моноаминоксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QTc, могут усиливать действие СПИОЛТО РЕСПИМАТА на сердечно-сосудистую систему.

Совместное применение олодатерола с кетоконазолом приводило к увеличению системного воздействия олодатерола в 1,7 раза. Однако это не влияло на безопасность. Изменения дозы не требуется.

### **Особые указания**

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не должен использоваться при бронхиальной астме. Эффективность и безопасность препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ при бронхиальной астме не изучались.

Препарат содержит консервант бензалкония хлорид и стабилизатор динатрия эдетат. Во время ингаляции эти компоненты могут вызывать бронхоспазм у чувствительных пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей.

#### *Острый бронхоспазм*

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не показан для лечения острых эпизодов бронхоспазма, то есть в качестве средства скорой помощи.

#### *Гиперчувствительность*

После применения препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ возможно развитие реакций гиперчувствительности немедленного типа.

#### *Парадоксальный бронхоспазм*

Применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ, как и других ингаляционных лекарственных средств, может привести к парадоксальному бронхоспазму, иногда угрожающему жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма применение препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ должно быть немедленно прекращено и назначена альтернативная терапия.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Так как тиотропия бромид выводится преимущественно почками, пациенты с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина < 50 мл/мин), применяющие препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ, должны находиться под тщательным наблюдением врача.

#### *Нарушения со стороны органа зрения*

Пациенты должны быть ознакомлены о правильном применении препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ. Не следует допускать попадания раствора или аэрозоля в глаза. Боль или дискомфорт в глазах, нечеткое зрение, зрительные ореолы вокруг источников света в сочетании с покраснением глаз, вызванным отеком конъюнктивы и роговицы могут быть симптомами острой закрытоугольной глаукомы. При развитии любой комбинации этих симптомов следует немедленно обратиться к специалисту. Глазные капли, обладающие миотическим действием, не считаются эффективным

Утверждено 16.11.2023

лечением.

### *Сердечно-сосудистые эффекты*

Олодатерол, как и другие  $\beta_2$ -адреномиметики, может оказывать клинически существенное влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов (учащение пульса, повышение артериального давления и/или появление соответствующих симптомов). В случае возникновения таких симптомов может потребоваться прекращение лечения. Кроме того, сообщалось, что  $\beta_2$ -адреномиметики приводили к таким изменениям электрокардиограммы (ЭКГ), как уплощение зубца Т и депрессия сегмента ST, хотя клиническое значение этих изменений неизвестно.

### *Гипокалиемия*

$\beta_2$ -адреномиметики у некоторых пациентов могут приводить к развитию гипокалиемии, создающей предпосылки для возникновения нежелательных влияний на сердечно-сосудистую систему. Снижение концентрации калия в сыворотке крови обычно кратковременно и не требует его восполнения. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может усиливаться из-за гипоксии и сопутствующего лечения и увеличивать риск развития аритмий.

### *Гипергликемия*

Ингаляционное применение больших доз  $\beta_2$ -адреномиметиков может привести к увеличению концентрации глюкозы в плазме крови.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ не следует применять в комбинации с каким-либо другим лекарственным препаратом, содержащим  $\beta_2$ -адреномиметики длительного действия.

Пациентов, часто применяющих ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики короткого действия (например, четыре раза в день), необходимо проинструктировать о том, что эти препараты используются только для облегчения острых симптомов бронхоспазма.

Препарат СПИОЛТО РЕСПИМАТ предназначен для поддерживающего лечения больных ХОБЛ. В связи с тем обстоятельством, что в общей популяции ХОБЛ существенно преобладают больные в возрасте старше 40 лет, при назначении препарата пациентам моложе 40 лет требуется спирометрическое подтверждение диагноза ХОБЛ.

### **Влияние препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

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

### **Форма выпуска**

Раствор для ингаляций дозированный 2,5 мкг + 2,5 мкг/доза.

Ингалятор Респимат® в комплекте с картриджем вместимостью 4,5 мл, помещенным в

Утверждено 16.11.2023

алюминиевый цилиндр. Ингалятор и цилиндр с картриджем с инструкцией по применению в пачку картонную.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

3 года.

Использовать в течение 3 месяцев после первой ингаляции.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту врача.

#### **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

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

#### **Наименование и адрес места осуществления производства лекарственного препарата**

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

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

#### **Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России**

ООО «Берингер Ингельхайм»

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

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20

## Инструкции по применению

### Введение

Прочитайте эти Инструкции по применению перед началом использования препарата СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

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



### Как хранить ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ

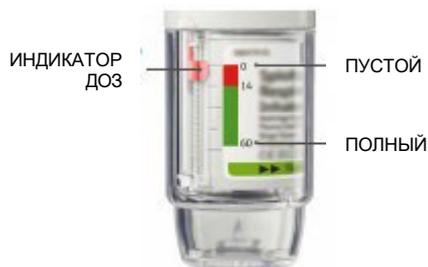
- Храните СПИОЛТО РЕСПИМАТ в недоступном для детей месте
- Не замораживайте СПИОЛТО РЕСПИМАТ
- Если ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ не использовался более 7 дней, направьте его перед применением вниз и нажмите один раз на кнопку подачи дозы
- Если ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ не использовался более 21 дня,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

### Как ухаживать за Вашим ингалятором СПИОЛТО РЕСПИМАТ

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

Любое незначительное изменение цвета мундштука не влияет на работу Вашего ингалятора СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

## Как определить, когда нужен новый ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ



- Ваш ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ содержит 60 ингаляционных доз (т.е. 30 терапевтических доз) при условии применения в соответствии с указаниями (две ингаляционные дозы один раз в день).
- Индикатор доз показывает, сколько примерно доз еще осталось.
- Когда индикатор доз покажет на красную область шкалы, это означает, что лекарства осталось примерно на 7 дней (14 ингаляционных доз).
- Когда индикатор доз ингалятора достигнет конца красной шкалы, ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ автоматически заблокируется – больше не может быть получено ни одной ингаляционной дозы (поворот прозрачной гильзы будет невозможен).
- Через три месяца после первого использования СПИОЛТО РЕСПИМАТ следует выбросить, даже если он полностью не использован.

### Подготовка к первому использованию

<p><b>1. Снимите прозрачную гильзу</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Держите колпачок закрытым.</li><li>• Нажмите стопорную кнопку и сильно потяните при этом другой рукой за прозрачную гильзу.</li></ul>	
<p><b>2. Вставьте картридж</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Вставьте картридж узким концом в ингалятор.</li><li>• Поставьте ингалятор дном картриджа на твердую поверхность и сильно нажмите на него, пока картридж не встанет на место со щелчком.</li></ul>	

<p><b>3. Установите на место прозрачную гильзу</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Установите прозрачную гильзу на место до щелчка.</li> </ul>	
<p><b>4. Поверните</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Держите колпачок закрытым.</li> <li>Поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, пока не раздастся щелчок (пол-оборота).</li> </ul>	
<p><b>5. Откройте</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Откройте колпачок до упора.</li> </ul>	
<p><b>6. Нажмите</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Направьте ингалятор вниз.</li> <li>Нажмите кнопку подачи дозы.</li> <li>Закройте колпачок.</li> <li>Повторите шаги 4-6 до появления облачка аэрозоля.</li> <li><b>После появления облачка аэрозоля</b> повторите шаги 4-6 еще три раза.</li> </ul>	

### Ежедневное применение

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

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

### Ответы на часто задаваемые вопросы

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

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

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

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

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

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

**3. Не могу повернуть прозрачную гильзу.**

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

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

**4. Индикатор доз ингалятора СПИОЛТО РЕСПИМАТ достигает нуля слишком быстро.**

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

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

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

**Вы установили картридж в использованный ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ?** Всегда устанавливайте новый картридж в **новый** ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ.

**5. Мой ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ выпускает ингаляционные дозы автоматически.**

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

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

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

**6. Мой ингалятор СПИОЛТО РЕСПИМАТ не выпускает ингаляционную дозу.**

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

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

**Индикатор доз ингалятора СПИОЛТО РЕСПИМАТ указывает на ноль?** Если индикатор доз указывает на ноль, значит ингалятор пуст и заблокирован.

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